

Aus der Klinik für Neurochirurgie,
der medizinischen Fakultät Charité,
der Humboldt-Universität zu Berlin,
Direktor: Prof. Dr. med. W. R. Lanksch

DISSERTATION

Multimodales zerebrales Monitoring bei Patienten mit schwerem Schädel- Hirn-Trauma

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

Tillman Bardt
aus Dormagen

Dekan: Prof. Dr. med. J. Dudenhausen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A. Unterberg

2. Prof. Dr. med. H. Gerlach

3. Prof. Dr. med. J. Piek

Datum der Verteidigung: 28.9.2001

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Erstellung eines computergestützten Systems zum multimodalen zerebralen Monitoring von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma beschrieben. Das multimodale zerebrale Monitoring dient der Erfassung, graphischen Darstellung und elektronischen Speicherung von physiologischen Meßdaten. Zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung wurden die jugularvenöse Oxymetrie, die Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruckmessung und die Nah-Infrarot-Spektroskopie hinsichtlich ihrer Stabilität und Sensitivität vergleichend getestet. Weiterhin erfolgte die prospektive Untersuchung der Inzidenz zerebraler hypoxischer Episoden, ihrer möglichen Ursachen, sowie des Einfluß der zerebralen Hypoxie auf das neurologische Outcome der Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung ist gegenwärtig die Messung des lokalen Hirngewebe- pO_2 am besten geeignet. Als häufigste Ursachen der zerebralen Hypoxie wurden die systemische Hypokapnie, ein verminderter zerebraler Perfusionsdruck und ein erhöhter intrakranieller Druck identifiziert. Das akkumulierte Auftreten zerebraler hypoxischer Episoden für mehr als 30 Minuten war mit einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome der Patienten verbunden.

Durch die Einführung weiterer Methoden zur invasiven und nicht-invasiven Überwachung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, wie zum Beispiel der zerebralen Mikrodialyse, können zukünftig die metabolischen Veränderungen durch eine zerebrale Hypoxie untersucht werden.

Schlagworte: Multimodales zerebrales Monitoring, Schädel-Hirn-Trauma, Computer, zerebrale Oxygenierung, neurologisches Outcome

ABSTRACT

Cerebral hypoxia is considered the main cause of secondary damage to the vulnerable brain following severe traumatic brain injury, and critical care management is primarily focused on the prevention of cerebral hypoxic events. Goals of this study were: First, the development of a computerized multimodal cerebral monitoring system to continuously acquire, display, and record data from multiple monitoring devices. Second, the comparative study of different methods for monitoring of cerebral oxygenation, as there are jugular venous oxygen saturation, near-infrared spectroscopy, and brain tissue oxygen tension. Third, the prospective determination of a critical hypoxic threshold, the incidence of cerebral hypoxia, the influence of standard therapeutic manoeuvres to treat intracranial hypertension on cerebral oxygenation, the significance of possible causes of cerebral hypoxia, and the influence of cerebral hypoxia on neurological outcome.

The multimodal monitoring system was successfully established on a neurosurgical intensive care unit. Monitoring of local brain tissue pO_2 was most appropriate for monitoring of cerebral oxygenation. The critical hypoxic threshold in brain tissue pO_2 was 10 mmHg. Standard therapeutic manoeuvres to treat elevated intracranial pressure were, in part, unsuccessful in improving cerebral oxygen delivery. Cerebral hypoxic episodes were predominantly associated with arterial hypocarbia and low cerebral perfusion pressure. Patients with a total of more than 30 minutes of cerebral hypoxic events had a significantly worse neurological outcome. Future investigations using cerebral microdialysis will help to further improve insight into pathophysiology and metabolic changes following traumatic brain injury.

Keywords: multimodal cerebral monitoring, traumatic brain injury, computer, cerebral oxygenation, neurological outcome

„There is much that can be done for patients with severe head injury to improve their chances of meaningful recovery. In the past two decades, medical research has demonstrated that all brain damage does not occur at the moment of the accident.

Rather, it evolves over hours and days afterwards and, most importantly, is preventable. This "secondary" brain damage opens a window of opportunity where injury and loss of precious nerve cells may be minimized by proper medical treatment. “

J.D. Miller †

Mirjam, Clara und Philipp gewidmet.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A/D	Analog/Digital
ABP	Arterieller Blutdruck
ASCII	international standardisierter Zeichensatz
Caa3	Cytochromoxidase a3
CBF	zerebraler Blutfluß
CCT	cranielle Computertomographie
CDC	Centers of Disease Control
CO ₂	Carbondioxyd
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CPU	central processing unit (Hauptprozessor)
CVP	zentralvenöser Druck
EEG	Elektroenzephalogramm
ETCO ₂	endexpiratorischer Carbondioxyd-Partialdruck
EXE	executable; unter MSDOS ausführbares Programm
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
GB	Gigabyte
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
Hb	Hämoglobin
HbO ₂	Sauerstoffsättigung von Hämoglobin
I.E.	internationale Einheiten
ICP	intrakranieller Druck
IPS	Intensiv-Pflegestation
kHz	Kilohertz
LAN	Local Area Network
LED-Laser	light emission diode-LASER; Miniatur-LASER
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck

MB	Megabyte
MCM	Multimodales zerebrales Monitoring
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NaCl	Natrium-Chlorid
NIRS	Nah-Infrarot Spektroskopie
nm	Nanometer
PaO ₂	Sauerstoff-Partialdruck im arteriellen Blut
pH	Wasserstoff-Ionen Konzentration
PO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PtiO ₂	Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck
PTT	partielle Thrombinzeit
rSO ₂	regionale Sauerstoffsättigung (relative Einheit)
SaO ₂	Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut
SEM	Standard Error of Mean
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIMV	Spontaneous intermittent mandatory ventilation
SjvO ₂	Jugularvenöse Sauerstoffsättigung
T body	Körpertemperatur
TCDB	Traumatic Coma Data Bank
USV	unterbrechungsfreie Stromversorgung
V	Volt

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	10
1.1	ALLGEMEINE ASPEKTE DES SCHWEREN SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS	10
1.2	DAS KONZEPT DES SEKUNDÄREN ZEREBRALEN SCHADENS	12
1.3	MONITORING VON PATIENTEN MIT SCHWEREM SCHÄDEL-HIRN TRAUMA	15
1.3.1	<i>Monitoring des intrakraniellen Drucks.....</i>	<i>15</i>
1.3.2	<i>Monitoring der zerebralen Oxygenierung</i>	<i>17</i>
1.3.2.1	Zerebrovenöse Sauerstoffsättigung (SjvO ₂).....	17
1.3.2.2	Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck (PtiO ₂).....	18
1.3.2.3	Nah-Infrarot Spektroskopie.....	19
1.3.3	<i>Multimodales zerebrales Monitoring</i>	<i>19</i>
2	FRAGESTELLUNGEN UND ZIELSETZUNGEN	21
2.1	MULTIMODALES ZEREBRALES MONITORING	21
2.2	MONITORING DER ZEREBRALEN OXYGENIERUNG - METHODENVERGLEICH	22
2.3	DIE UNTERSUCHUNG DER ZEREBRALEN OXYGENIERUNG NACH EINEM SCHWEREM SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA	22
3	MATERIAL UND METHODEN.....	24
3.1	PATIENTEN.....	24
3.1.1	<i>Intrakranielle Diagnose</i>	<i>24</i>
3.2	THERAPIE	24
3.3	AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN	25
3.4	EINSCHLUßVERFAHREN	26
3.5	SICHERHEIT	28
3.5.1	<i>Ethik-Votum.....</i>	<i>28</i>
3.6	MONITORINGPARAMETER.....	29
3.6.1	<i>Monitoring hämodynamischer und respiratorischer Parameter</i>	<i>29</i>
3.6.2	<i>Monitoring des intrakraniellen Drucks.....</i>	<i>32</i>
3.6.3	<i>Monitoring der jugularvenösen Sauerstoffsättigung.....</i>	<i>32</i>
3.6.4	<i>Monitoring des Hirngewebe-pO₂</i>	<i>35</i>
3.6.5	<i>Monitoring der regionalen zerebralen Oxygenierung.....</i>	<i>37</i>
3.7	HARDWARE DES MULTIMODALEN ZEREBRALEN MONITORINGSYSTEMS	38
3.7.1	<i>Personalcomputer</i>	<i>38</i>
3.7.2	<i>Datenerfassungskarten</i>	<i>38</i>
3.7.3	<i>Konfiguration der analogen Schnittstellen.....</i>	<i>39</i>
3.7.4	<i>Peripheriegeräte</i>	<i>40</i>
3.8	SOFTWARE DES MULTIMODALEN ZEREBRALEN MONITORINGSYSTEMS	42
3.8.1	<i>Monitoring-Programm.....</i>	<i>43</i>
3.8.2	<i>Replay-Programm</i>	<i>52</i>
3.8.3	<i>Software zur Datenanalyse.....</i>	<i>54</i>
3.8.3.1	Speziell entwickelte Software.....	54
3.8.3.1.1	„Artefakterkennung“	54
3.8.3.1.2	„Find and Save“	55
3.9	ERKENNUNG UND BEHANDLUNG VON ARTEFAKTEN.....	56
3.10	SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN.....	57
3.10.1	<i>Hirngewebe-PO₂-Messung, jugularvenöser Oxymetrie und Nah-Infrarot Spektroskopie - Methodenvergleich</i>	<i>57</i>
3.10.2	<i>Einfluß des zerebralen Perfusionsdruck auf die zerebrale Oxygenierung.....</i>	<i>58</i>
3.10.3	<i>Bestimmung des hypoxischen Grenzwerts des PtiO₂.....</i>	<i>60</i>
3.10.4	<i>Einfluß von Therapieverfahren auf den Hirngewebe-PO₂</i>	<i>60</i>
3.10.4.1	Anhebung des CPP	61
3.10.4.2	Mannitol.....	61
3.10.4.3	Hyperventilation.....	62

3.10.4.4	Oberkörperlagerung.....	62
3.10.5	<i>Zerebralen Hypoxie und neurologisches Outcome</i>	62
3.10.5.1	Patienten.....	62
3.10.5.2	Erhebung des Outcome.....	63
3.10.5.3	Monitoring des PtiO ₂	63
3.11	STATISTISCHE METHODEN	64
4	ERGEBNISSE	65
4.1	PATIENTEN.....	65
4.2	MULTIMODALES ZEREBRALES MONTIORING	66
4.2.1	<i>Technische Entwicklung</i>	66
4.2.2	<i>Spezielle Programmfunktionen</i>	66
4.2.2.1	Alarme	66
4.2.2.2	Forschungsmodus.....	67
4.2.2.3	Histogramme	68
4.3	MONITORING DER ZEREBRALEN OXYGENIERUNG - METHODENVERGLEICH	68
4.3.1	<i>Artefaktanfälligkeit</i>	68
4.3.2	<i>Sensivität der Methoden bei Abfällen des CPP</i>	70
4.3.3	<i>Technische Aspekte</i>	72
4.4	SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN	73
4.4.1	<i>Zerebrale Oxygenierung und zerebraler Perfusionsdruck</i>	73
4.4.2	<i>Definition des kritischen hypoxischen Grenzwertes des PtiO₂</i>	74
4.4.3	<i>Einfluß von Therapieverfahren auf den Hirngewebe-PO₂</i>	75
4.4.3.1	Anhebung des CPP.....	75
4.4.3.2	Mannitol	79
4.4.3.3	Hyperventilation.....	81
4.4.3.4	Oberkörperlagerung	83
4.5	INZIDENZ ZEREBRALER HYPOXISCHER EPISODEN.....	85
4.6	URSACHEN DER ZEREBRALEN HYPOXISCHEN EPISODEN.....	86
4.6.1	<i>Intrakranieller Druck und zerebrale Hypoxie</i>	87
4.6.2	<i>Zerebraler Perfusionsdruck und zerebrale Hypoxie</i>	88
4.6.3	<i>Hyperventilation und zerebrale Hypoxie</i>	89
4.7	ZEREBRALE HYPOXISCHE EPISODEN UND NEUROLOGISCHES OUTCOME.....	90
4.8	EINZELBEOBACHTUNGEN	92
4.8.1	<i>Kardiopulmonale Reanimation</i>	92
4.8.2	<i>Zerebrale Herniation</i>	94
5	DISKUSSION	97
5.1	MONITORING VON PATIENTEN MIT SCHWEREM SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA	97
5.2	METHODIK	98
5.2.1	<i>Multimodales zerebrales Monitoring</i>	98
5.2.2	<i>Überwachung der zerebralen Oxygenierung – Methodenvergleich</i>	101
5.2.2.1	Sauerstoffsättigung in der V.jugularis interna (SjvO ₂).....	101
5.2.2.2	Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck (PtiO ₂).....	102
5.2.2.3	Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)	106
5.3	SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN	109
5.3.1	<i>Kritischer hypoxischer Grenzwert des Hirngewebe-pO₂</i>	109
5.3.2	<i>Zerebrale Oxygenierung und zerebraler Perfusionsdruck</i>	110
5.3.3	<i>Mannitol</i>	112
5.3.4	<i>Hyperventilation</i>	114
5.3.5	<i>Oberkörperlagerung</i>	115
5.4	INZIDENZ VON ZEREBRALEN HYPOXISCHEN EPISODEN	116
5.5	URSACHEN DER ZEREBRALEN HYPOXISCHEN EPISODEN.....	116
5.6	EINFLUß DER ZEREBRALEN HYPOXIE AUF DAS NEUROLOGISCHE OUTCOME.....	118
5.7	EINZELBEOBACHTUNGEN.....	120
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	122

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Aspekte des schweren Schädel-Hirn-Traumas

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma ist die häufigste Todesursache bei Patienten, die infolge von Unfällen versterben (Statistisches Bundesamt, 1998). In Deutschland erlitten im Jahr 1997 21.963 Personen einen tödlichen Unfall. Dies waren in 38,3% Verkehrsunfälle und in 40,5% Stürze. Die Morbität von tödlich verlaufenden Unfällen entspricht in Deutschland etwa einem Drittel derer von Herzinfarkten. Die Mortalität des schweren Schädel-Hirn-Traumas wurde in einer aktuellen, prospektiven Untersuchung anhand der *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) in den USA untersucht. In dieser Population betrug die Mortalität etwa 37% (Marshall et al., 1991). Diese Zahl entspricht im Wesentlichen derer aus anderen Studien mit geringeren Patientenzahlen (Bowers, 1980; Miller et al., 1981). Nach retrospektiven Erhebungen der *Centers of Disease Control* (CDC) in den USA ist die Mortalität des schweren Schädel-Hirn-Traumas in den vergangenen 15 Jahren um über 20% gesunken (Sosin et al., 1995).

Die Zahl der Patienten, die nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma dauerhaft schwer behindert und pflegebedürftig bleiben, ist nicht genau bekannt. Sie wird amerikanischen Untersuchungen zufolge etwa eineinhalb mal höher als die Mortalität geschätzt (U.S. Department of Health and Human Services, 1989). In der Bundesrepublik Deutschland erleiden unter vergleichbaren Bedingungen demnach jährlich schätzungsweise 6.000-8.000 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma bleibende neurologische Defizite, die zu einer langfristigen Behinderung führen. Da überwiegend jüngere Patienten ein schweres Schädel-Hirn-Trauma erleiden, werden häufig junge Familien von dem Verlust eines Angehörigen betroffen oder mit seiner langjährigen Rehabilitation oder andauernden Behinderung konfrontiert (Crawford, 1983).

Die durch das schwere Schädel-Hirn-Trauma entstehenden Kosten sind in Deutschland nicht hinreichend statistisch ausgewertet, so daß über die Größenordnung der Gesamtkosten nur spekuliert werden kann. Dagegen wurde in Nordamerika die Verteilung der Leistungen von der Primärversorgung über die stationäre Behandlung bis hin zur anschließenden Rehabilitation gut untersucht. Diesen Studien zufolge werden jährlich etwa 38 Milliarden Dollar für die Behandlung von Patienten mit schwerem SHT aufgewendet. Dabei entstehen ca. 12% der Kosten direkt durch die Therapie und ca. 88% durch die Rehabilitation und andere Folgekosten (Max et al., 1991) . Das schwere Schädel-Hirn-Trauma ist also nicht nur ein medizinisch und sozial relevantes Problem, sondern es spielt auch eine große ökonomische Rolle. Volkswirtschaftlich gesehen werden nicht nur große Ressourcen des Gesundheitshaushalts für Betroffene benötigt, sondern es geht durch den Tod oder die anhaltende Behinderung von jungen Menschen auch Arbeitskraft verloren.

Die medizinischen Anstrengungen zur Verringerung der Mortalität und zur Verbesserung der Überlebensqualität der Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma dienen also nicht nur dem Betroffenen selbst und seinen Angehörigen, sondern sind auch darüber hinaus von gesellschaftlicher Bedeutung.

Für die Senkung der Mortalität des schweren Schädel-Hirn-Traumas kommen verschiedene Ansatzpunkte in Frage. In der Akutphase nach dem Trauma spielt zunächst die Qualität der Rettungskette eine große Bedeutung. Je schneller die Patienten einer neurochirurgischen Klinik zugeführt werden, desto eher kann eine lebensrettende Operation erfolgen. Eine Verringerung der Mortalität in der Frühphase ist demnach vor allem durch einen schnellen Transport der Patienten, die zeitliche Optimierung von Handlungsabläufen und einen allgemeinen hohen

Standard in der Notfallmedizin denkbar (Sefrin, 1993). Die operative Versorgung der Patienten in neurochirurgischen Kliniken erfolgt entsprechend internationaler Standards und eine weitere Optimierung der operativen Behandlung ist nicht vorstellbar.

Eine Verbesserung der postoperativen Therapie der komatösen Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma setzt genaue Kenntnisse der zugrundeliegenden zerebralen Pathophysiologie voraus. Etabliert hat sich die Vorstellung von der primären und sekundären Schädigung des Hirngewebes. Die primäre Schädigung erfolgt durch das Unfallereignis selbst und ist damit nicht mehr abzuwenden. Die sekundäre zerebrale Schädigung findet dagegen erst im Anschluß an das Trauma statt und ist damit einer Intervention potentiell zugänglich.

Daher steht die frühzeitige Erkennung und Vermeidung des zerebralen Sekundärschadens gegenwärtig im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Diskussion.

1.2 Das Konzept des sekundären zerebralen Schadens

Dem Konzept des sekundären zerebralen Schadens liegt zugrunde, daß es nach dem erfolgten *primären* Schaden durch das Unfallereignis selbst durch weitere Ereignisse zu einer *sekundären* Schädigung des Hirngewebes kommt, welche das neurologische Outcome signifikant beeinträchtigt (Miller, 1986; Wald et al., 1993). Alle Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma unterliegen einem hohen Risiko, sekundäre zerebrale Schäden zu erleiden (Jones et al., 1994; Chesnut, 1995).

Als Hauptursache eines sekundären zerebralen Schadens wird die zerebrale Ischämie angesehen. GRAHAM untersuchte in den Jahren 1978 und 1989 anhand von Sektionsergebnissen die Inzidenz der zerebralen Ischämie bei Patienten, welche an

einem SHT verstorben waren. Nachdem diese in der ersten Studie 91% betragen hatte (Graham et al., 1978), belief sie sich 1989 trotz der Verbesserung der Intensivtherapie noch auf 80% (Graham et al., 1989). Die Folgen einer zerebralen Ischämie sind strukturell irreversibel (Hossmann, 1993) und unterliegen einem kumulativen Effekt (Nagashima, 1994), so daß mit ihrer Häufigkeit auch der funktionelle Gehirnschaden zunimmt und sich damit das neurologische Outcome der Patienten verschlechtert (Chesnut, et al., 1993).

Die Voraussetzung zur Vermeidung einer zerebralen Ischämie ist wiederum die Kenntnis ihrer möglichen Ursachen (Tab. 1). Es handelt sich um ein dauerhaftes oder transientes Mißverhältnis zwischen dem Blutangebot und dem Sauerstoffbedarf des Gewebes, welches zu Gewebeschäden bis hin zur Nekrose führt.

Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen der zerebralen Ischämie nach einem schwerem Schädel-Hirn-Trauma (*modifiziert nach: R.M. Chesnut (1995): "Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives." New-Horiz 3(3): 366-75.*

	Systemische Ursachen	Intrakranielle Ursachen
Eingeschränkte O ₂ -Versorgung	Hypoxämie	erhöhter ICP
	Hypotonie	Vasospasmus
	Anämie	Verlust der Autoregulation
Erhöhter O ₂ -Verbrauch	Pyrexie	Krämpfe
Azidose	Hyperglykämie	
	Hyperkapnie	

Die häufigste Ursache einer zerebralen Ischämie in der Akutphase nach dem Trauma ist die systemische Hypotension (Chesnut et al., 1993). Hinzu kommen die globale Hypoxie durch pulmonale Komplikationen mit respiratorischer Insuffizienz und die Hypoxämie durch Blutverluste. Der im Gehirn entstehende Substratmangel verstärkt die Bildung eines Hirnödems, welches den intrakraniellen Druck erhöht und die zerebrale Durchblutung weiter verschlechtert.

Im weiteren Verlauf beeinträchtigt vor allem der nach einem schweren SHT bei den meisten Patienten erhöhte intrakranielle Druck die zerebrale Perfusion und kann somit eine zerebrale Ischämie verursachen (Miller et al., 1977; Alberico et al., 1987; Marmarou et al., 1991). Der erhöhte intrakranielle Druck ist damit die wichtigste intrakranielle Ursache einer zerebralen Ischämie.

1.3 Monitoring von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn Trauma

Aufgrund der Vielzahl von möglichen Ursachen eines sekundären zerebralen Schaden ist zur frühzeitigen Erkennung von potentiell bedrohlichen Verläufen ein umfangreiches Monitoring von systemischen und zerebralen Parametern erforderlich. Das Monitoring von hämodynamischen Parametern (z.B. arterieller Blutdruck (ABP), zentraler Venendruck (CVP) und respiratorischen Parametern (z.B. inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (ETCO_2), arteriovenöse Sauerstoffsättigung (SaO_2)) ist etabliert und kann als Standard betrachtet werden.

Die neurologische Überwachung der Patienten erfolgt durch Prüfung der Hirnstammreflexe, sowie anhand der Glasgow-Coma-Scale (GCS) (Teasdale et al., 1974). Die GCS ist vor allem zur initialen neurologischen Verlaufskontrolle in der präklinischen Phase geeignet, um eine prognostische Einschätzung der Patienten vornehmen zu können und den neurologischen Zustand eines Patienten allgemein verständlich auszudrücken. Eine Limitation der GCS ergibt sich jedoch bei den Patienten, die intubiert und beatmet sind, sowie bei weiteren Bewußtseinsveränderungen durch Alkoholisierung, Sedierung, Relaxation oder Intoxikation. Die zusätzliche Prüfung der Hirnstammreflexe zeigt dagegen in der Regel auch bei komatösen Patienten eine weitere neurologische Verschlechterung im Sinne einer erheblichen, lebensbedrohlichen intrakraniellen Drucksteigerung an. Die Erkennung einer zerebralen Ischämie ist durch die neurologische Überwachung oder durch das Monitoring systemischer Parameter nicht möglich.

1.3.1 Monitoring des intrakraniellen Drucks

Wegweisend bei der Überwachung von Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Verletzungen war die Einführung des Monitoring des intrakraniellen Drucks (ICP) (Miller et al., 1977; Marshall et al., 1982; Saul et al., 1982).

Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, daß nur 25% der Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Trauma einen normalen ICP haben (Langfitt et al., 1977). Dagegen ist ein fataler Verlauf in ca. 50% der Fälle mit einer unkontrollierbaren intrakraniellen Hypertension verbunden (Marmarou et al., 1991). Die Bedeutung der intrakraniellen Hypertension für das Outcome der Patienten wurde vielfach gezeigt (Miller et al., 1977; Marshall et al., 1979; Uzzell, et al. 1986; Alberico et al., 1987; Marmarou et al., 1991).

Durch das Monitoring des ICP ist auch eine Beurteilung des zerebralen Perfusionsdrucks möglich, welcher einen Anhalt für die zerebrale Durchblutung und damit indirekt für die zerebrale Sauerstoffversorgung gibt. Dieser wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{zerebraler Perfusionsdruck} = \text{arterieller Mitteldruck} - \text{intrakranieller Druck}$$

$$(\text{wobei } MAP = P_{dia} + 1/3 (P_{sys} - P_{dia}); \text{Messung des MAP in Ohrhöhe})$$

Der berechnete CPP ermöglicht auch ohne die technisch aufwendige Bestimmung des zerebralen Blutfluß (CBF) eine grobe Einschätzung der globalen zerebralen Perfusion. Basierend auf der Erkenntnis, daß der CBF nach einem schwerem SHT im allgemeinen stark erniedrigt ist (Jaggi et al., 1990; Bouma et al., 1992; Robertson et al., 1992), ist die Optimierung des CPP zur Vermeidung eines sekundären Hirnschadens ein wichtiges Ziel. Die Abhängigkeit des CPP sowohl vom ICP als auch vom MAP hat zu einer kontroversen Diskussion um die optimale Höhe des CPP bei Patienten mit intrakranieller Drucksteigerung geführt (McGraw 1989; Fessler et al., 1993; Rosner et al., 1995)

1.3.2 Monitoring der zerebralen Oxygenierung

Zur Erkennung und Vermeidung einer zerebralen Ischämie wurde die Überwachung der zerebralen Oxygenierung als Ergänzung zum Monitoring des intrakraniellen Drucks in vielen neurochirurgischen Zentren etabliert. Mittlerweile stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung werden die Überwachung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung ($SjvO_2$), das Monitoring des Hirngewebe- PO_2 ($PtiO_2$) und die Nah-Infrarot-Spektroskopie eingesetzt.

1.3.2.1 Zerebrovenöse Sauerstoffsättigung ($SjvO_2$)

Durch die Entwicklung fiberoptischer Katheter ist es seit längerer Zeit möglich, die Sauerstoffsättigung in der Vena jugularis interna ($SjvO_2$) kontinuierlich zu messen. Das Monitoring der $SjvO_2$ ist inzwischen gut untersucht und etabliert (Cruz, 1993; Cruz, 1993; Robertson et al., 1993; Unterberg et al., 1993; Unterberg et al., 1993; Robertson et al., 1995; Schneider et al., 1995). Die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung liegt bei Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma unter normalen Bedingungen bei etwa $70 \pm 5 \%$ (Unterberg et al., 1992). Fällt die Sauerstoffsättigung im venösen zerebralen Blut für länger als 15 Minuten unter 50% ab, so spricht man von einer „Desaturationsepisode“. Patienten mit häufigen Episoden zerebraler Minderxygenierung haben ein schlechteres neurologisches Outcome (Robertson, 1993; Gopinath et al., 1994).

Ein wichtiger Kritikpunkt an dieser Methode ist ihre globale Messung der Sauerstoffsättigung in zerebrovenösem Blut, welches aus Anteilen des gesamten Gehirns stammt. Die Erfassung von lokalen oder regionalen Unterschieden ist mit dieser a priori Methode nicht möglich. Kritisch beurteilt wird auch die Sensitivität der Oxymetrie zur Erfassung kurzer Episoden zerebraler Hypoxie. Schließlich hat sich bei dieser Methode, deren Einsatz mit einem nicht unerheblichen technischen

Aufwand verbunden ist, eine relativ hohe Anfälligkeit gegenüber Artefakten gezeigt. Die hierfür verantwortlichen technischen Störungen verursachen Ausfallzeiten, die zwischen 40 und 50% der gesamten Monitoringzeit betragen (Sheinberg et al., 1990; Dearden et al., 1993; Kiening et al., 1996).

1.3.2.2 Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck (P_{tiO_2})

Der Sauerstoffpartialdruck im Liquor cerebrospinalis (Bloor et al., 1961; Skinhoe 1965; Gänshirt 1966; Fleckenstein et al., 1989) und im Cortex des Gehirns ist seit der Entwicklung von sauerstoffempfindlichen Platinelektroden Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen (Ingvar et al., 1960; Lübbers 1969; Bircher et al., 1973b; Smith et al., 1977; Grote et al., 1985; vanSantbrink et al., 1994).

Die diesem Verfahren zugrundeliegende Technik ist bereits lange bekannt und wurde in den 50er Jahren in verschiedenen experimentellen Modellen eingesetzt (Clark 1956; Kessel et al., 1966). Diese Studien haben zwar experimentell die Bedeutung einer adäquaten zerebralen Sauerstoffversorgung für die Hirnfunktion belegt, die Methode war jedoch zum kontinuierlichen Monitoring im klinischen Einsatz nicht geeignet. Grund hierfür waren im wesentlichen die extrem kleine Meßfläche und die kurze Halbwertszeit der Elektrolyte in den Meßsonden. Zudem war aufgrund der Dicke und Steifheit der damaligen Nadelelektroden beim Menschen nur eine Messung auf der Oberfläche des Cortex möglich.

Mittlerweile steht ein Gerät zur Verfügung, welches mit einem flexiblen Mikrokatheter auf einer Fläche von 17 mm² die Sauerstoffspannung messen kann (Licox[®]- pO_2 -Computer, GMS mbH, 24247 Kiel-Mielkendorf). Dieses Verfahren der kontinuierlichen Überwachung des lokalen Hirngewebe- pO_2 (p_{tiO_2}) wird derzeit klinisch evaluiert (Maas et al., 1993; Meixensberger et al., 1993; Kiening et al., 1996). Diese Methode ist auch aufgrund ihres des stabilen Meßverhaltens vielversprechend. Ihre klinische Bedeutung ist hinsichtlich der Anwendung und der

Interpretation der Meßwerte bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma noch nicht hinreichend untersucht.

1.3.2.3 Nah-Infrarot Spektroskopie

Ein weiteres neues Verfahren zur Überwachung komatöser Patienten ist die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS). Dieses ist eine nicht-invasiven Methode, bei der Lichtsignale über eine Optode durch die Schädelkalotte hindurch in das Gehirn eingestrahlt werden, und aus dem reflektierten Signal die Oxygenierung des Hämoglobins im Blut zerebraler Gefäße ermittelt wird. Dieses Anwendungsgebiet der NIRS wurde bereits vor etwa zwanzig Jahren vorgestellt (Jöbsis, 1977). Durch Untersuchungen in vitro wurden die Absorptionsspektren für Sauerstoffionen und mehrere Cytochrome der mitochondrialen Atmungskette ermittelt (Wray et al., 1988). Die NIRS erscheint vor allem aufgrund ihrer Nicht-Invasivität vielversprechend. Eine systematische Untersuchung der NIRS zur Erkennung einer zerebralen Minderoxygenierung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma anhand von Vergleichsmessungen mit einer etablierten Methode existierte bislang nicht.

1.3.3 Multimodales zerebrales Monitoring

Die steigende Zahl von physiologischen Parametern, die bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma kontinuierlich gemessen werden, erschwert zunehmend eine schnelle und genaue Interpretation der Meßwerte. Der mögliche Nutzen des modernen Monitoring wird somit häufig durch eine unübersichtliche Vielzahl der erfaßten Daten gefährdet (Dasta, 1990). Zudem ist die lückenlose

Dokumentation aller Meßwerte mit der notwendigen hohen zeitlichen Auflösung kaum möglich. Die produzierten Daten sind ohne kontinuierliche Registrierung für weitere Analysen verloren.

Eine mögliche Lösung bieten computergestützte Techniken zur automatisierten Datenerfassung und Meßwertanalyse. Diese Verfahren sind bereits in verschiedenen medizinischen Bereichen im Einsatz, haben jedoch in der neurochirurgischen Intensivmedizin bislang keine Etablierung erfahren (Hammond et al., 1991; Cunningham et al., 1992; Fitch et al., 1993).

2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELSETZUNGEN

Die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit sind einerseits die Entwicklung eines multimodalen zerebralen Monitoringsystem (Multimodal Cerebral Monitoring, MCM) und andererseits seine klinische Erprobung durch den Vergleich der verfügbaren Methoden zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung. Darüber hinaus sollen verschiedene Aspekte der Pathophysiologie der zerebralen Sauerstoffversorgung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma untersucht werden.

2.1 Multimodales zerebrales Monitoring

Das Ziel ist die Entwicklung und klinische Erprobung eines computergestützten Systems zur

- kontinuierlichen Erfassung,
- graphischen Darstellung,
- Analyse und
- Aufzeichnung

von physiologischen Meßdaten auf einer neurochirurgischen Intensivstation. Das System soll über kompatible Schnittstellen zu den verschiedenen Monitoring-Geräten verfügen. Die gespeicherten Meßdaten der Monitoring-Geräte sollen für nachfolgende statistische Analysen erhalten werden. Anhand dieser Daten sollen zunächst die noch in der Erprobung befindlichen Systeme der Hirngewebe-PO₂-Messung und der Nah-Infrarot Spektroskopie zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung hinsichtlich ihrer klinischen Verwendbarkeit geprüft werden. Anschließend sollen die gespeicherten Meßdaten zur Untersuchung der Pathophysiologie der zerebralen Oxygenierung nach schwerem Schädel-Hirn-

Trauma verwendet werden.

Weiterhin soll das multimodale zerebrale Monitoring eine Übersicht über alle verfügbaren Monitoringparameter bieten und damit möglicherweise bed-side als eine therapeutische Entscheidungshilfe dienen.

2.2 Monitoring der zerebralen Oxygenierung - Methodenvergleich

Die drei verfügbaren Methoden zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung jugularvenöse Oxymetrie, Nah-Infrarot Spektroskopie und Hirngewebe-PO₂-Messung werden hinsichtlich folgender Aspekte untersucht:

- Ist eine kontinuierliche Erfassung der zerebralen Oxygenierung gewährleistet?
- Wie hoch ist die „time of good data quality“ der drei Methoden?
- Wie sensitiv sind die Parameter zur Erfassung einer zerebralen Ischämie, ausgelöst durch akute systemische Hypotension oder einen akuten Anstieg des ICP?

2.3 Die Untersuchung der zerebralen Oxygenierung nach einem schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der zerebralen Oxygenierung nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Die Fragestellungen im Einzelnen lauten:

- Wie ist der Verlauf der zerebralen Oxygenierung unter kontinuierlichem Monitoring?
- Wie hoch ist die Inzidenz einer zerebralen Ischämie nach schweren Schädel-Hirn-Trauma?

- Welche sind die häufigsten Ursachen der zerebralen Ischämie?
- Welchen Einfluß hat die zerebrale Ischämie auf das neurologische Outcome der Patienten?

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen dazu dienen, eine zuverlässige Methode zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung als festen Bestandteil des multimodalen zerebralen Monitoring zu etablieren. Neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der zerebralen Oxygenierung sollen bestehende Therapieformen validieren und zu der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien beitragen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

In die vorliegende Untersuchung wurden Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma aufgenommen. Als Einschlusskriterium galt ein GCS von ≤ 8 bei Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation. Berücksichtigt wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18 - 70 Jahren. Minderjährige Patienten wurden erst nach der ausdrücklichen Zustimmung eines erziehungsberechtigten Elternteils oder eines Vormunds eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten manifeste Blutstillungs- oder Gerinnungsstörungen mit einer Thrombozytenzahl von $< 60/\text{nl}$, einem Quickwert $< 60\%$ oder einer PTT > 100 Sekunden.

3.1.1 Intrakranielle Diagnose

Die Diagnose intrakranieller Verletzungen wurde anhand von computertomographischen Untersuchungen des Kopfes (CCT) gestellt. Intrakranielle Raumforderungen von mehr als 25 cm^3 Volumen wurden unverzüglich operativ entfernt. Die Kategorisierung der Verletzungen erfolgte gemäß den Kriterien, welche in der amerikanischen „Traumatic Coma Data Bank“ angewandt wurden (Marshall et al., 1991).

3.2 Therapie

Alle Patienten wurden am Unfallort intubiert und kontrolliert beatmet. Nach Beendigung der Reanimationsphase wurden die Verletzungen operativ versorgt und die Patienten auf die neurochirurgische Intensivstation aufgenommen. Ein arterieller PO_2 von $> 100 \text{ mmHg}$ wurde angestrebt. Die kreislaufunterstützende

Therapie wurde mit Volumenersatzstoffen und Sympathomimetika durchgeführt. Der MAP wurde möglichst zwischen 90 und 100 mmHg gehalten. Es wurde eine Analgosedierung mit Fentanyl (0,05 - 0,5 mg/h) und Midazolam (2 - 15 mg/h) durchgeführt. Bei einem Hämoglobingehalt < 8-10 mg/dl wurden Erythrozytenkonzentrate verabreicht. In der posttraumatischen Streßphase wurden die Patienten parenteral ernährt. Eine antimikrobielle Chemotherapie wurde nur bei Vorliegen einer Infektion durchgeführt. Die intensivmedizinische Therapie wurde von einer täglichen krankengymnastischen Betreuung begleitet.

Zur Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks wurde nach einem Stufenschema verfahren, welches den Therapieempfehlungen der Guidelines for the Treatment of Intracranial Hypertension der *American Association of Neurological Surgeons* (Bullock et al., 1996) entspricht. Dieses Stufenschema empfiehlt die Oberkörperhochlagerung zwischen 15-30°, die moderate Hyperventilation bis zu einem PaCO₂ von 30-35 mmHg, die Gabe von Osmodiuretika und optional die Barbituratnarkose. Die Osmotherapie wurde mit Mannitol in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG nach Schema durchgeführt. Der Einsatz von Barbituraten erfolgte ausschließlich bei sonst therapierefraktärer intrakranieller Hypertension mit Thiopental in einer Dosierung von ~300 mg als Bolus bis zum Eintritt der erwünschten Wirkung auf den ICP oder als kontinuierliche Infusion von 100-300 mg/h unter EEG-Kontrolle bis zum burst-suppression Muster. Bei Patienten mit einer sonst nicht kontrollierbaren intrakraniellen Drucksteigerung wurde eine Dekompressions-Kraniektomie durchgeführt.

3.3 Aufklärung der Patienten

Die untersuchten Patienten waren komatös und konnten über das Vorhaben nicht

aufgeklärt werden. Da jedoch gerade in der Frühphase einer zerebralen Schädigung mit wiederholt auftretenden Phasen zerebraler Ischämie zu rechnen ist (Chesnut 1995), wurde mit dem Monitoring der zerebralen Oxygenierung so schnell als möglich begonnen. Daher wurde nach der Aufnahme der Patienten auf die neurochirurgische Intensivstation ihre mutmaßliche Einwilligung angenommen.

In einem bei erster Gelegenheit durchgeführten aufklärenden Gespräch mit den nächsten Angehörigen wurden Ziele und Risiken der Studie dargestellt und die Einstellung des Patienten zu einer derartigen Studie erfragt. Wenn sich hierbei ergab, daß der Patient eventuell eine negative Haltung gegenüber der Studie haben könnte, wurde diese unverzüglich abgebrochen. Diese Vorgehensweise steht im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki und entspricht den gemeinsamen Richtlinien der amerikanischen *Society for Academic Emergency Medicine*, der *Food and Drug Administration*, der *American Heart Association* und des *Office for Protection from Research Risks* (Biros et al., 1995), sowie den Empfehlungen des *Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland* (Eyrich et al., 1995).

3.4 Einschlußverfahren

Der Ablauf des Einschlußverfahrens zum MCM ist in der Abb. 1 dargestellt. Nach der Aufnahme der Patienten auf die neurochirurgische Intensivstation wurde das Standard-Verfahren zur Therapie des schweren Schädel-Hirn-Trauma eingeleitet. Bei intrakranieller Hypertension wurde das multimodale zerebrale Monitoring in Erwägung gezogen. Eine Zustimmung zu der Untersuchung seitens Dritter wurde dann nötig, wenn zum Zeitpunkt der Entscheidung über einen Studieneinschluß die Angehörigen des Patienten bereits bekannt waren. In diesem Fall wurden sie stellvertretend über Risiken und Nutzen der Untersuchungen aufgeklärt. Lagen

keine Ausschlußkriterien vor, so wurden die verschiedenen Meßsysteme des MCM bei den Patienten eingesetzt und die Daten kontinuierlich erfaßt.

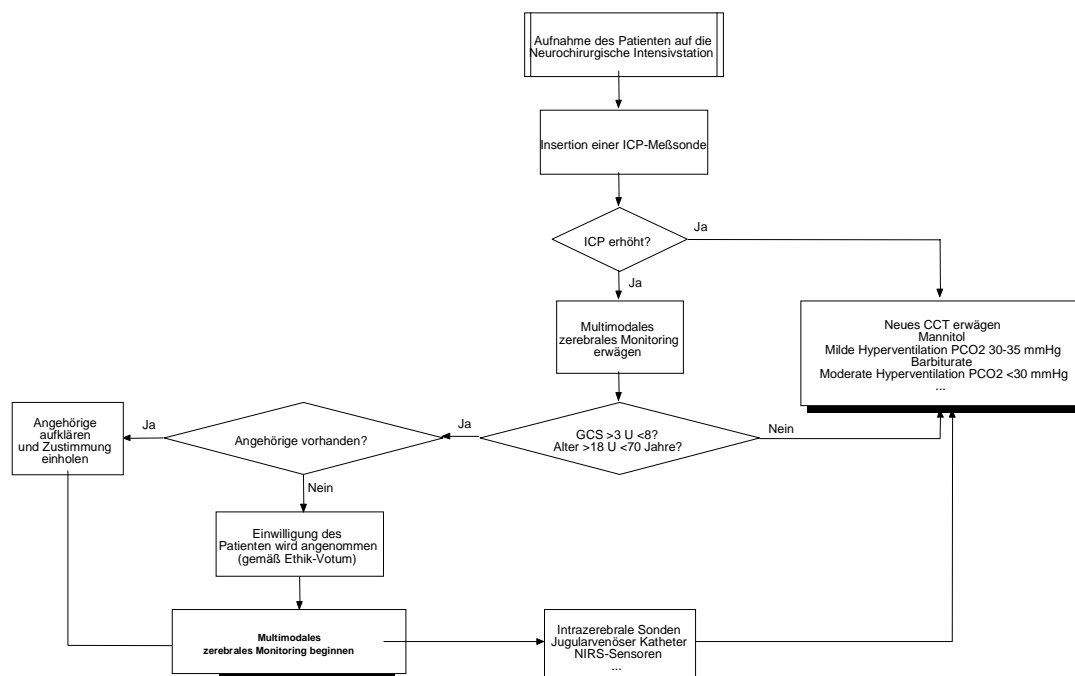


Abbildung 1: Einschlußverfahren von Patienten zum multimodalen zerebralen Monitoring.

3.5 Sicherheit

Da nach neurochirurgischen Standards bei allen komatösen Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma eine intrakranielle Drucksonde zur Messung des intrakraniellen Drucks notwendig ist, erhöht sich mit der Insertion des pO₂-Sensors das potentielle Risiko für den Patienten nur geringfügig. Als Komplikationen der PtiO₂-Messung könnten intrazerebrale Blutungen und Infektionen auftreten, welche jedoch sehr selten sind. Außerdem sind diese möglichen Komplikationen nicht sicher gegen die gleichen Komplikationen der etablierten ICP-Messung abgrenzbar.

Von einer möglichen Gefährdung der Patienten durch die klinisch noch nicht erprobte nicht-invasive Nah-Infrarot Spektroskopie kann aufgrund des zugrundeliegenden Meßprinzips (LED-Laser Klasse I) nicht ausgegangen werden. Das zum Monitoring verwendete Computersystem wurde entsprechend des Medizinproduktegesetzes entwickelt und aufgestellt. Das Design erfolgte unter Berücksichtigung der Richtlinien der amerikanischen Anesthesia Patient Foundation (The Committee on Technology, 1994).

3.5.1 Ethik-Votum

Die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen wurden von der Ethik-Kommission des Virchow-Klinikums, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, begutachtet und am 4.12.1994 mit einem positiven Votum beschieden.

3.6 Monitoringparameter

3.6.1 Monitoring hämodynamischer und respiratorischer Parameter

Zur kontinuierlichen Beurteilung der Hämodynamik wird die Messung des Blutdrucks in einer peripheren Arterie eingesetzt. Hierbei wird eine arterielle Verweilkanüle in die A.radialis eingebracht und über ein geschlossenes System mit einem piezoelektrischen Druckaufnehmer verbunden. Die Pulswelle des Blutdrucks wird über eine Spüllösung auf den Druckaufnehmer übertragen. Die Druckpulskurve wird auf dem Bildschirm des Patientenmonitors in Echtzeit dargestellt. Aus der Amplitude der Kurve wird der systolische und der diastolische, sowie der mittlere arterielle Blutdruck kontinuierlich errechnet und angezeigt. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) gilt als Anhalt für die globale Organperfusion und ist damit neben dem zentralen Venendruck (CVP) der für die Therapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma wichtigste hämodynamische Parameter.

Diese Methode der arteriellen Blutdruckmessung gilt als sicher und stabil. Das Meßsystem muß regelmäßig gewartet werden. Durch täglich mehrfache Kalibration des Druckaufnehmers am Luftdruck werden langfristig stabile Messungen gewährleistet und Fehlmessungen vermieden. Der piezoelektronische Drucksensor hat eine sehr kurze Ansprechzeit auf Veränderungen der Pulskurve und ist damit im Gegensatz zur manuellen oder oszillometrischen Druckmessung auch zur Erfassung kurzzeitiger Blutdruckveränderungen gut geeignet. Der Druckaufnehmer wird bei den Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zur Bestimmung des CPP in Ohrhöhe positioniert.

Die Beatmung der Patienten erfolgte primär druckunterstützt und volumenkontrolliert (SIMV). Der endexpiratorische $p\text{CO}_2$ (ETCO_2) und die kapilläre

Sauerstoffsättigung (SaO_2) wurden kontinuierlich überwacht (Infrarot-Pulsoxymeter Typ 1020 A, Hewlett Packard, Waltham, Massachusetts, USA; Capnometer Typ 14360; Hewlett Packard, Waltham, Massachusetts, USA). Bei intermittierenden Blutgasanalysen wurden der arterielle $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, Hb und HbO_2 bestimmt.

Als Patientenmonitore wurden Hewlett Packard CMS[®] Monitore verwendet (Hewlett Packard, Waltham, Massachusetts, USA), die zu einem *Local Area Network* (LAN) miteinander verbunden sind. Diese Patientenmonitore sind mit analogen Datenschnittstellen ausgestattet, die bis zu acht Meßkanäle als Spannungssignal ausgeben. Das analoge Datenformat (z.B. Blutdruck-Pulskurve, systolischer Druck, diastolischer Druck, Mittelwerte, etc.) ist über die Software des Patientenmonitors konfigurierbar. **Abb. 2** skizziert den Datenfluß vom Biosignal des Patienten zur analogen Schnittstelle des Monitors.

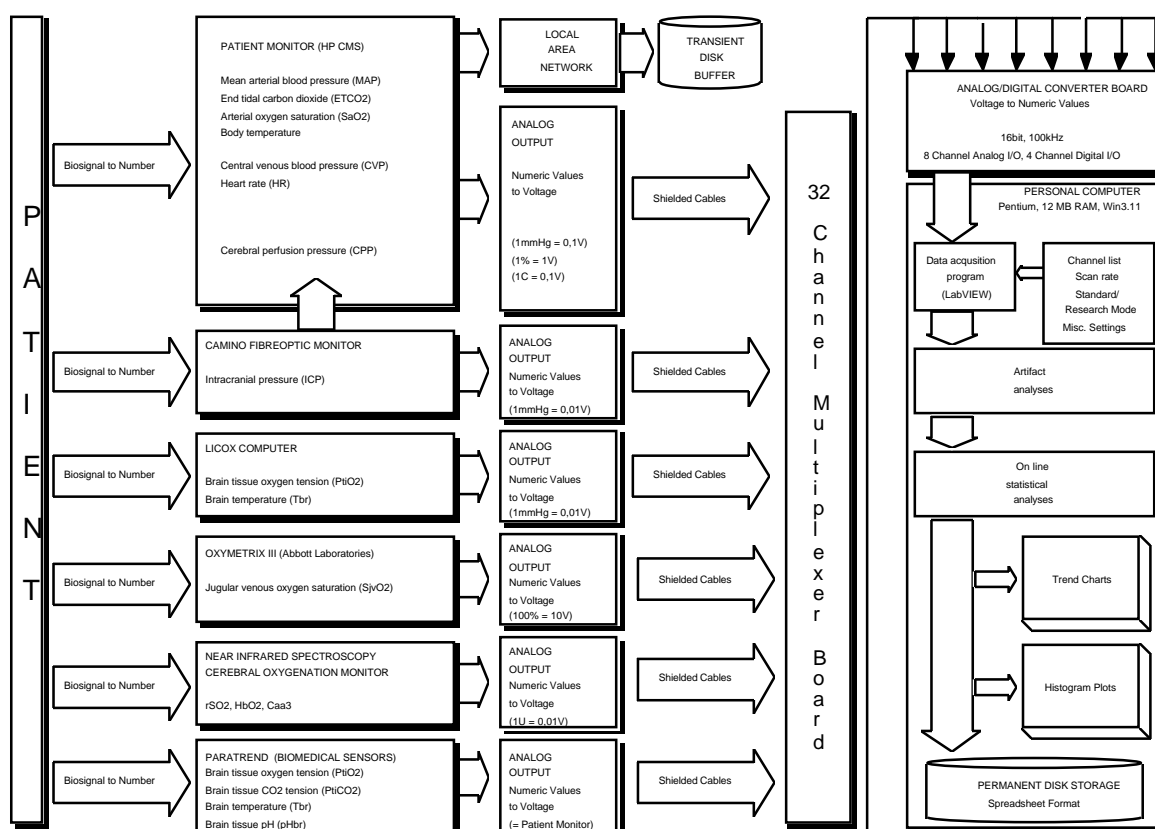


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Signalübertragung.

Biosignale werden von den Sensoren der Monitoringsysteme aufgezeichnet und digitalisiert. Die physiologischen Meßwerte werden entweder als Echtzeit-Kurven (EKG, MAP, ICP, ETCO_2 , SaO_2 , etc.) oder als numerische Werte angezeigt (Herzfrequenz, Zentralvenöser Druck, Temperatur, PtiO_2 , SjvO_2 , rSO_2 , etc.). Wenn das Biosignal als Welle vorliegt, so werden Mittelwerte berechnet bzw. beim ETCO_2 die Spitzenwerte angezeigt. Der ICP wird auch an den Patientenmonitor weitergegeben, um dort kontinuierlich den CPP berechnen zu lassen. Ein Loca-Area-Network verbindet alle Patientenmonitore miteinander. Über analoge Schnittstellen werden die numerischen Daten wieder ausgegeben und vom Multiplexer-Board zum Analog-Digital-Wandler des MCM geleitet. Hier werden die Signale wiederum digitalisiert und vom Monitoringprogramm eingelesen. Der weitere Verlauf erfolgt entsprechend der benutzerdefinierten Einstellungen in der Software.

Abbildung modifiziert nach: Härtl R, Bardt T, Kiening K, Sarrafzadeh A, Schneider G-H, Unterberg A: *Cardiovascular Engineering*, 2 (2), 1997

3.6.2 Monitoring des intrakraniellen Drucks

Der intrakranielle Druck (ICP) wurde bei allen Patienten mit einem schwerem Schädel-Hirn-Trauma kontinuierlich überwacht. Hierzu wurden bei den Patienten dieser Untersuchung Druckmeßsysteme vom Typ CAMINO V420[®] (Camino Laboratories, San Diego, USA) verwendet. Die Drucksonde wurde in einem typischen, frontoparietalen Bohrloch über eine Titanschraube intraparenchymatös inseriert fixiert. Das System mißt Veränderungen des ICP annähernd in Echtzeit durch ein fiberoptisches SONDENSYSTEM, welches Änderungen der Reflexion eines Referenzlichtstrahls innerhalb des Sondenkopfes registriert. Das Steuergerät gibt eine Druckkurve des ICP aus und berechnet den mittleren ICP. Dieser wird an der Frontseite des Geräts angezeigt. Das CAMINO V420[®] besitzt eine analoge Schnittstelle, die über ein speziell konfiguriertes Kabel mit einem herkömmlichen Druckmodul des HP CMS[®] Patientenmonitors verbunden werden kann. Der mittlere ICP kann für das multimodale zerebrale Monitoring ebenfalls von der analogen Schnittstelle des Patientenmonitors gelesen werden. Der mittlere ICP wird kurz als ICP bezeichnet.

3.6.3 Monitoring der jugularvenösen Sauerstoffsättigung

Zur kontinuierlichen Überwachung der Sauerstoffsättigung des Blutes in der V.jugularis interna wurde ein Oximetrix 3[®] - System eingesetzt (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Über ein 7.5 F Schleusen-System wurde perkutan ein 5.5 F fiberoptischer Katheter (Swan-Ganz Katheter; Pulmonary Opticath[®] P575EH) in die V.jugularis interna eingeführt. Das System wird vor der Insertion mit einer kolorimetrischen Methode kalibriert. Der im Blutstrom schwimmende Katheter mißt die absolute Reflexion des oxygenierten Hämoglobins mit einem Lichtsignal. Der Meßwert wird in Prozent $S_{jv}O_2$ auf dem Display des Gerätes

angezeigt. Ein Referenzstrahl erfaßt relative Änderungen der Signalintensität und ermöglicht damit eine Beurteilung der Zuverlässigkeit des Meßergebnisses. Als Maß hierfür wird die „Lichtintensität“ durch ein grafisches Symbol auf dem Anzeigeschirm dargestellt.

Diese Methode erfordert mindestens alle 12 Stunden eine Kalibration. Hierbei wird das Meßergebnis des Oximetrix 3[®] mit der Analyse des jugularvenösen Blutes mit einem CO-Oximeters verglichen. Bei einer Abweichung von mehr als 5% wurde die $S_{jv}O_2$ -Messung durch eine manuelle Eingabe korrigiert. Die richtige Katheterlage in Projektion auf HWK 2 wurde nach der Insertion durch eine Röntgenaufnahme dokumentiert. Die Liegezeit (ca. 7 Tage) des Katheters und die pflegerischen Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen entsprechen ebenfalls denen üblicher zentraler Venenkatheter. Zur Vermeidung von Thrombenbildung an der Spitze der Faseroptik wird der Katheter kontinuierlich mit einer Spülflüssigkeit (NaCl 0,7% mit 50 I.E. Heparin /ml) perfundiert. Zur Punktion wurde die rechte V.jugularis interna bevorzugt, weil über diese der Abfluß von etwa 85% des Blutes beider Hemisphären erfolgt (Williams et al., 1994).

Das Oximetrix 3[®]-System verfügt über eine analoge Schnittstelle, über die kontinuierlich die $S_{jv}O_2$ als Spannungssignal ausgegeben wird. Der schematische Aufbau des Lichtsensors, sowie die Applikation des Katheters sind in **Abb. 3a** dargestellt.

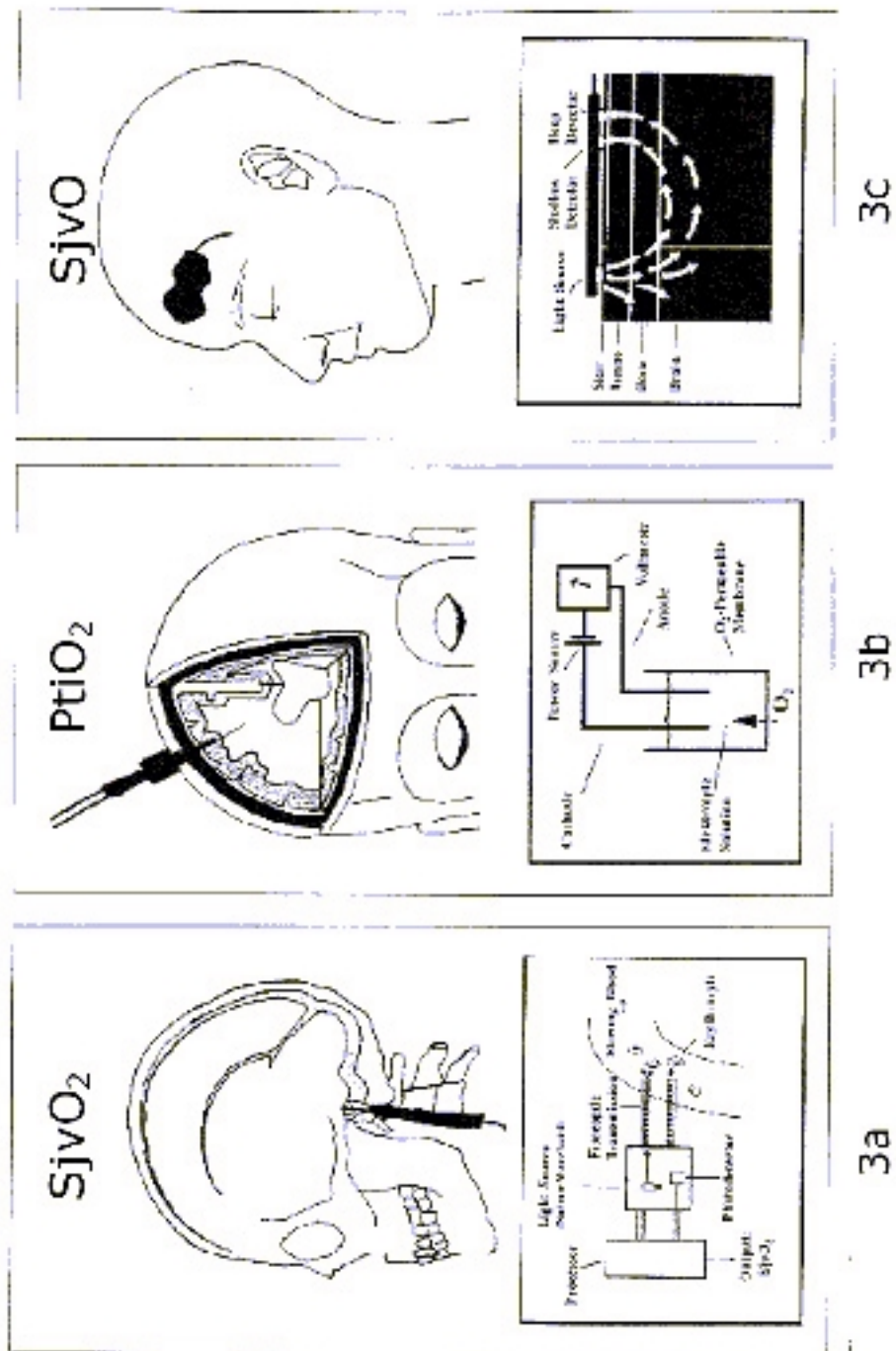


Abbildung 3: Schematische Darstellung von Sondenlokalisationen und der Sensortechnik. A) $S_{jv}O_2$; B) $P_{ti}O_2$; C) NIRS.

3.6.4 Monitoring des Hirngewebe- pO_2

Zur Messung des zerebralen Gewebe-Sauerstoffdruckes wurde der Licox[®]- pO_2 -Computer (GMS mbH, 24247 Kiel-Mielkendorf) eingesetzt. Es handelt sich bei dem System um einen 450 μm dicken Mikrokatheter, welcher in die weiße Substanz des Gehirns eingebracht wird. Dieser Katheter enthält neben Platinelektroden einen Clark-Elektrolyt und mißt entlang seiner Spitze den lokalen Sauerstoffpartialdruck im Gewebe. Diese polarographische Sonde ist über ein Kabel mit dem Steuergerät verbunden, welches unter Berücksichtigung der Körpertemperatur des Patienten den Sauerstoffpartialdruck an der Katheterspitze errechnet. Die Körpertemperatur wird simultan mit einem miniaturisierten Thermometer gemessen, welches als Draht in das Gehirn inseriert wird. Die Applikation des Sensors und sein schematischer Aufbau ist in **Abb. 3b** dargestellt.

Die Insertionstechnik entspricht der von intraparenchymatösen Sonden zur Messung des ICP. In ein typisches frontales Bohrloch wurde zunächst eine Titanschraube eingedreht, dann mit einem speziellen Insertionssystem der Mikrokatheter eingeführt. Dieser wurde an der Schädelschraube mit Luer-Lock Technik fixiert. Die subdurale Insertionstiefe des Katheters beträgt 34 mm. Die Oberfläche des Katheters ist etwa 17 mm² groß. Das Licox[®] - System erfaßt den pO_2 kontinuierlich und berechnet Mittelwerte über jeweils 500 μsec Meßzeit. Die Ansprechzeit des Sensors beträgt bei $T_{90^{\circ}35^{\circ}C}$ ca. 70 Sekunden.

Zur Messung des $p_{ti}O_2$ wurde diejenige Hemisphäre bevorzugt, die nicht von Kontusionen oder Blutungen betroffen ist. Die korrekte und komplikationslose Platzierung des Sensors in der Weißen Substanz wurde bei allen Patienten computertomographisch nachgewiesen. Der Aufbau des Insertionssystems ist in **Abb. 4** schematisch dargestellt.



Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines 3-Wege-Bolzens mit Licox® PO₂-Sensor und Introducer-System. Die Nummerierung bezeichnet folgende Bauteile: 1. Titanbolzen mit drei Bohrungen mit Innengewinde und Schädelschraube; 2: Kunststoff-Adapter für PO₂-Sensor und Thermometer; 3. Universal-Adapter für die Insertion z.B. einer ICP-Sonde; 4: Anschluß des intraparenchymatösen Thermometers; 5: Licox-PO₂-Sensor.

3.6.5 Monitoring der regionalen zerebralen Oxygenierung

Bei dieser Methode wird auf der Kopfhaut des Patienten ein Sensor befestigt, der eine Optode und mehrere Detektoren enthält. Die Optode besteht aus einem LED-LASER der Klasse I, der Licht mit einem Frequenzspektrum von 700-1000 nm transkutan in die Gewebe des Schädels sendet (**Abb. 5**). Die Platzierung des Sensors erfolgt derart, daß er möglichst über frontalen oder fronto-parietalen Hirnarealen liegt. Die Empfangsdioden, welche die aus den Geweben reflektierte Strahlung erfassen, sind im Sensor an verschiedenen Punkten platziert. Mit dieser Methode werden Lichtsignale verschiedener Eindringtiefe aufgefangen, die von dem angeschlossenen Computersystem zur Referenz für ein Hauptsignal verwendet werden. Mittels eines speziellen Algorithmus soll somit unter Berücksichtigung der Absorption der Haut und des Schädelknochens die Oxygenierung des Hämoglobins im zerebralen Gefäßbett errechnet werden.

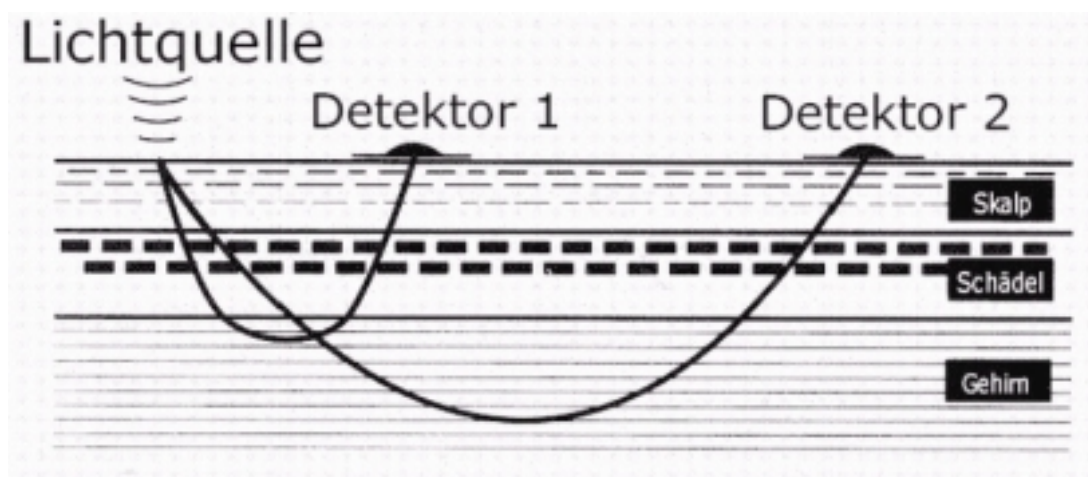


Abbildung 5: Schemazeichnung des Funktionsprinzips der NIRS zur Messung der zerebralen Oxygenierung. Von einer Lichtquelle werden mit einer LED-Laser Klasse I definierte Lichtspektren durch den Skalp und den Schädelknochen in das Gehirn eingestrahlt. Ein Detektor erfaßt die oberflächlich reflektierten Strahlen und bestimmt daraus den Absorptionsfaktor für das extrakranielle Gewebe, ein zweiter Detektor mißt die Reflexion aus dem Hirngewebe.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde der „Critikon RedOx Monitor 2001©“ (Fa. Critikon©, Johnson&Johnson Medical, Norderstedt), sowie das „INVOS 3000A©“ (Somanetics©, USA) verwendet. Beide Geräte sind in ihrer Bauart etwas unterschiedlich, verwenden jedoch generell das gleiche Funktionsprinzip.

3.7 Hardware des multimodalen zerebralen Monitoringsystems

3.7.1 Personalcomputer

Das Computersystem besteht aus einer handelsüblichen Windows®-Plattform und 80486® (Intel®) CPU. Der Rechner verfügt über 12 MB Arbeitsspeicher, 1.2 GB Festplatte, ein 120 MB Bandlaufwerk zur Datensicherung und einen 17“ Farbbildschirm. Der Computer kann aktuellen technischen Entwicklungen angepaßt erweitert werden. Das verwendete 16 bit Betriebssystem (Windows 3.11®, Microsoft Corp.) war zum Zeitpunkt der Softwareentwicklung aktuell, ist stabil und genügt den Anforderungen.

3.7.2 Datenerfassungskarten

Zur Datenerfassung wird ein Multifunktionsboard als Einsteckkarte verwendet, welches sowohl für analoge Signalerfassung als für digitale Datenübertragung geeignet ist (MIO 16X®; National Instruments, Austin, USA). Für die hier beschriebene Anwendung der Datenerfassungskarte wird die Funktion als Analog/Digital-Wandler (A/D-Wandler) benutzt. Dieser hat eine maximale Erfassungsfrequenz von 100 kHz und eine lineare Auflösung in den Bereichen -5V bis +5V oder -10V bis +10V von 16 bit. Dies entspricht einer Genauigkeit von 2^{16} Einzelschritten und liegt damit über der Auflösung von Biosignalen. Eine derartige Geschwindigkeit und Präzision ist bei der Erfassung von bereits gefilterten Signalen

wie dem MAP oder dem p_{tiO_2} mit einer sehr geringen zeitlichen Dynamik nicht erforderlich. Für die Erfassung einer Pulswellendynamik oder von EEG-Strömen ist der Einsatz von hohen Erfassungsgeschwindigkeiten mit entsprechender Genauigkeit jedoch notwendig. Da das multimodale zerebrale Monitoringsystem für verschiedene zukünftige Anwendungen geeignet sein soll, wurde diese Hochleistungskarte ausgewählt.

Der A/D-Wandler erfaßt die Signale von bis zu acht Kanälen, wobei jedem eine eigene Masseleitung zugeordnet ist. Die Zahl der Eingangskanäle wird mit einem Multiplexer (AMUX 64T[®], National Instruments, Austin, USA) eingesetzt. Dieser greift mit einer maximalen Geschwindigkeit von 30kHz vier Segmente mit jeweils acht differentiellen Eingängen ab, wodurch sich die Zahl der Kanäle auf 32 erhöht. Dieses Gerät wird über ein 52-adriges Flachbandkabel mit dem Eingang des A/D-Wandlers verbunden und extern in einem speziellen, elektrisch abgeschirmten Gehäuse untergebracht. Die Steuerung der Hardware zur Datenerfassung erfolgt über spezielle Konfigurations-Programme, die zur Datenerfassungs-Software gehören.

3.7.3 Konfiguration der analogen Schnittstellen

Die analogen Schnittstellen der Monitoring-Geräte werden mit dem analogen Dateneingang der A/D-Wandlerkarte im Computersystem verbunden. Hierzu werden abgeschirmte Mikrofonkabel mit Laborsteckern verwendet. Die Konfiguration der analogen Datenausgänge ist bei den eingesetzten Monitoringgeräten unterschiedlich. Die Daten zur Konfiguration der analogen Signaleingänge sind in **Tab. 2** dargestellt.

Tabelle 2: Konfiguration der analogen Schnittstellen der Monitoringgeräte

Gerät	Parameter	Analoges Signal
Patientenmonitor HP CMS	MAP ICP ETCO ₂ SaO ₂ T _{body}	1mmHg = 0,1 V; 0 mmHg = 0 V 1mmHg = 0,1 V; 0 mmHg = 0 V 1mmHg = 0,1 V; 0 mmHg = 0 V 1% = 0,1 V; 0 % = 0 V 10 °C = 1 V; 0 V = 20°C
Licox	PtiO ₂ T _{ti}	1 mmHg = 0,1 V 1 °C = 0,1 V
Oximetrix 3	SjvO ₂	1 % = 0,1 V
CerOx 2001	HbO ₂ , Caa3	1 mmol = 0,1 V
INVOS Somanetics	RSO ₂	1 mmHg = 0,1 V; 0 mmHg = 0 V

3.7.4 Peripheriegeräte

In der Peripherie des multimodalen Monitoringsystem wurden ein Drucker (Hewlett Packard® Laserjet 4P®) und eine netzunabhängige, unterbrechungsfreie Stromversorgung (USV) (Fiskars Systems®) eingerichtet. Die USV sichert den Computer und die Monitoringsysteme kontinuierlich gegen Spannungspitzen ab. Gleichzeitig überbrückt die Batterie der USV bis zu sieben Minuten Stromausfall für die wichtigsten Systemeinheiten. Diese Funktion kann genutzt werden, um einen Transport der Monitoringanlage z.B. innerhalb der Intensivstation oder zum Operationssaal zu ermöglichen, ohne die Datenaufzeichnung zu unterbrechen oder die Systeme neu kalibrieren zu müssen. Die gesamte Monitoring-Hardware wird auf einem speziell angefertigten Wagen aufgestellt. Er ist mit antistatischen Materialien ausgerüstet, besitzt leitfähige Rollen und ist zusätzlich über ein Kabel geerdet. **Abb. 6** zeigt eine fotografische Abbildung des Monitoringsystems auf der Intensivstation.



Abbildung 6: Transportwagen mit dem Aufbau der Monitoring-Geräte. Nach Nummern: 1a) Personal-Computer; 1b) Computer-Bildschirm, 2.) zwei Licox-PO₂-Computer, 3.) zwei Oxymetrix 3-Systeme, 4.) Camino V420 ICP-Meßsystem, 5.) NIRS (CerOx 2001), 6.) Drucker (links) und unterbrechungsfreie Stromversorgung (USV) (rechts).

3.8 Software des multimodalen zerebralen Monitoringsystems

Die Software des multimodalen Monitoring wurde mit dem Programmiersystem LabVIEW® für Windows® (National Instruments™, Dallas, USA) erstellt. Hierbei handelt es sich eine grafisch orientierte Programmiersprache, bei der Code-Objekte modular auf einem virtuellen Schaltplan grafisch miteinander verknüpft werden können (**Abb. 7**). LabVIEW® verfügt über eine umfangreiche Bibliothek mit Funktionen und Subroutinen, die speziell zur Programmierung von Datenerfassungssystemen unter Verwendung der Hardware des gleichen Herstellers bestimmt sind.

Die Benutzeroberfläche der Software kann mit grafischen Objekten wie dynamischen Kurvendiagrammen und digitalen Anzeigeelementen frei gestaltet werden. Zur Steuerung der Programmfunktionen und zur manuellen Dateneingabe werden auf der Programmoberfläche Knöpfe, Regler und frei definierbare Menüs platziert. Diese werden auf dem Strukturdiagramm durch *Terminals* repräsentiert, welche in den Programmablauf eingebunden werden können.

Die Monitoring-Software besteht im Wesentlichen aus zwei Modulen. Eines dient zur Datenerfassung und on-line Datenanalyse, das zweite dient der Anzeige gespeicherter Meßdaten im off-line Modus. Diese werden durch mehrere Hilfsprogramme zur Datenbearbeitung ergänzt.

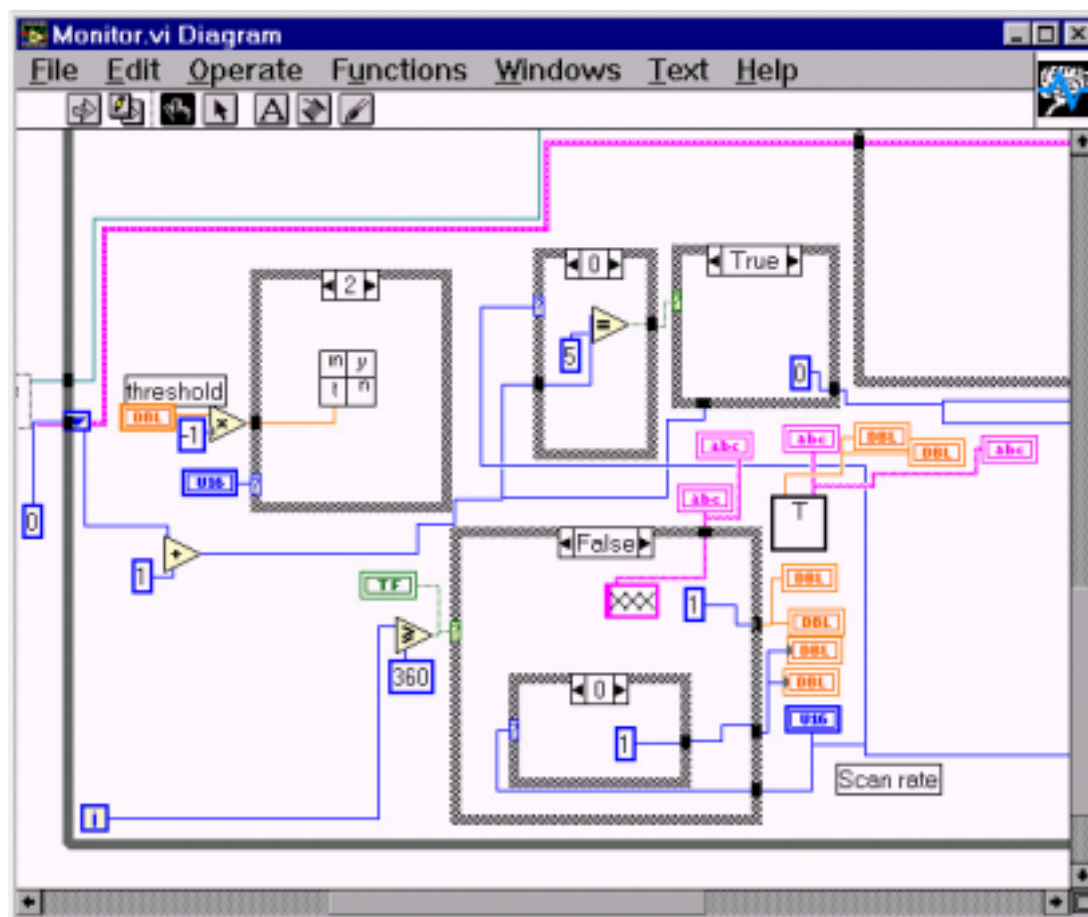


Abbildung 7: Grafischer Quellcode unter LabVIEW. Die Abbildung zeigt einen kleinen Ausschnitt aus dem Programmablauf des Monitoringprogramms.

3.8.1 Monitoring-Programm

Das Monitoring-Programm des MCM-Systems dient der simultanen Erfassung, Anzeige und Speicherung von Meßdaten aus verschiedenen Monitoringsystem. Die Software koordiniert darüber hinaus die Steuerung der Hardware zur Datenerfassung. Das Programm läuft unter Windows® 3.11 und ist als ausführbare EXE-Datei kompiliert. Nach dem Anschalten des Computers fährt das Betriebssystem hoch und das Monitoring-Programm startet automatisch. Zunächst kann der Benutzer Informationen über den Patienten eingeben und Dateiangaben zur Datensicherung machen. Die patientenbezogenen Daten werden im Dateikopf

gespeichert. Nach Bestätigung der Eingaben erscheint der Standard-Bildschirm mit den Fenstern zur Anzeige von Meßdaten.

Auf dem Standardbild befinden sich zwei Fenster, in denen die Meßdaten von 16 Monitoring-Parametern in unterschiedlich farbigen Kurven angezeigt werden (siehe **Abb. 8**).

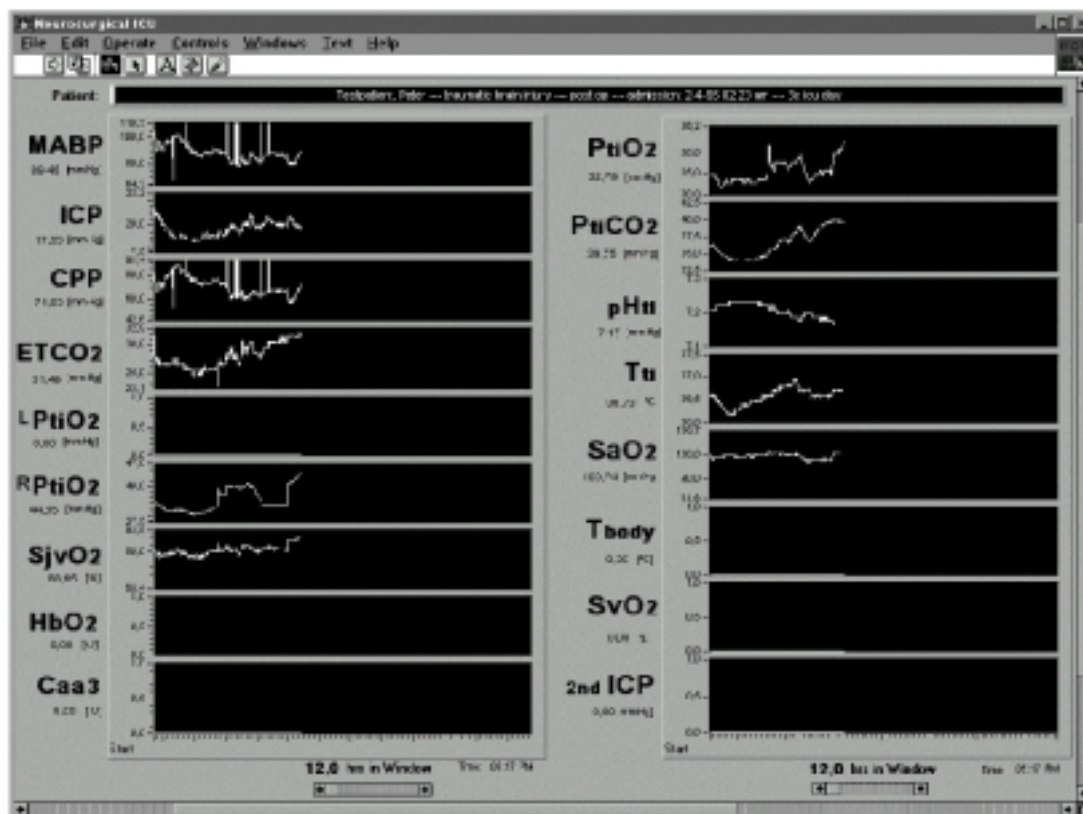


Abbildung 8: Standardbildschirmoberfläche des MCM. 16 Parameter sind gleichzeitig dargestellt, die Kurven werden von links nach rechts simultan aktualisiert. Bei dem hier gezeigten Bildschirm handelt es sich um eine Weiterentwicklung des MCM, bei dem zusätzlich zu den in dieser Arbeit dargestellten Meßgrößen noch weitere Monitoringparameter überwacht und erfaßt werden.

Der auf der Abszisse dargestellte Zeitraum ist variabel von einer Stunde bis zu 5 Tagen mit einem *pull down*-Menü einstellbar. Außerhalb dieses zeitlichen Fensters können die Daten mit der Maus wieder in das sichtbare Bild gerollt werden. Die Zeitachse kann für alle Kurven gleichzeitig geändert werden. Im Gegensatz dazu ist

die Y-Achse für jeden Parameter frei konfigurierbar. Die Werte von Y_{\max} und Y_{\min} können durch Tastatureingabe verändert werden, oder es kann eine *Autoscale*-Funktion aktiviert werden, welche die Y-Achse jederzeit automatisch der größten Amplitude der sich im Fenster befindlichen Werte anpaßt. An jeder Kurve befindet sich das Symbol eines kleinen Schalters, mit dem die Erfassung und Anzeige des jeweiligen Monitoring-Kanals aktiviert bzw. deaktiviert werden kann. Am oberen Bildschirmrand befindet sich ein Anzeigelement, in welchem Patientendaten wie z.B. der Name und die Diagnose angezeigt werden.

Links von der Standardbildschirmoberfläche sind Histogramme der Parameter MAP, ICP, CPP und $PtIO_2$ angeordnet (**Abb. 9**). Sie zeigen die Werte von jeweils 24 Stunden Monitoring, die kontinuierlich in die Graphen eingefügt werden. Nach jedem Tag werden die Histogramme automatisch gelöscht und neu erstellt. Die Daten werden zusätzlich mit jeweils einem zugehörigen Trend-Graphen in ihrem zeitlichen Verlauf angezeigt. Die bereits vergangene Zeit nach dem Trauma (*time post trauma*) wird kontinuierlich aktuell angezeigt. Eine Alarmfunktion zeigt die Tendenz einer zerebralen Hypoxie oder Ischämie durch optische und akustische Signale an. Diese Alarmfunktion kann für verschiedene Parameter mit unterschiedlichen Grenzwerten eingestellt werden.

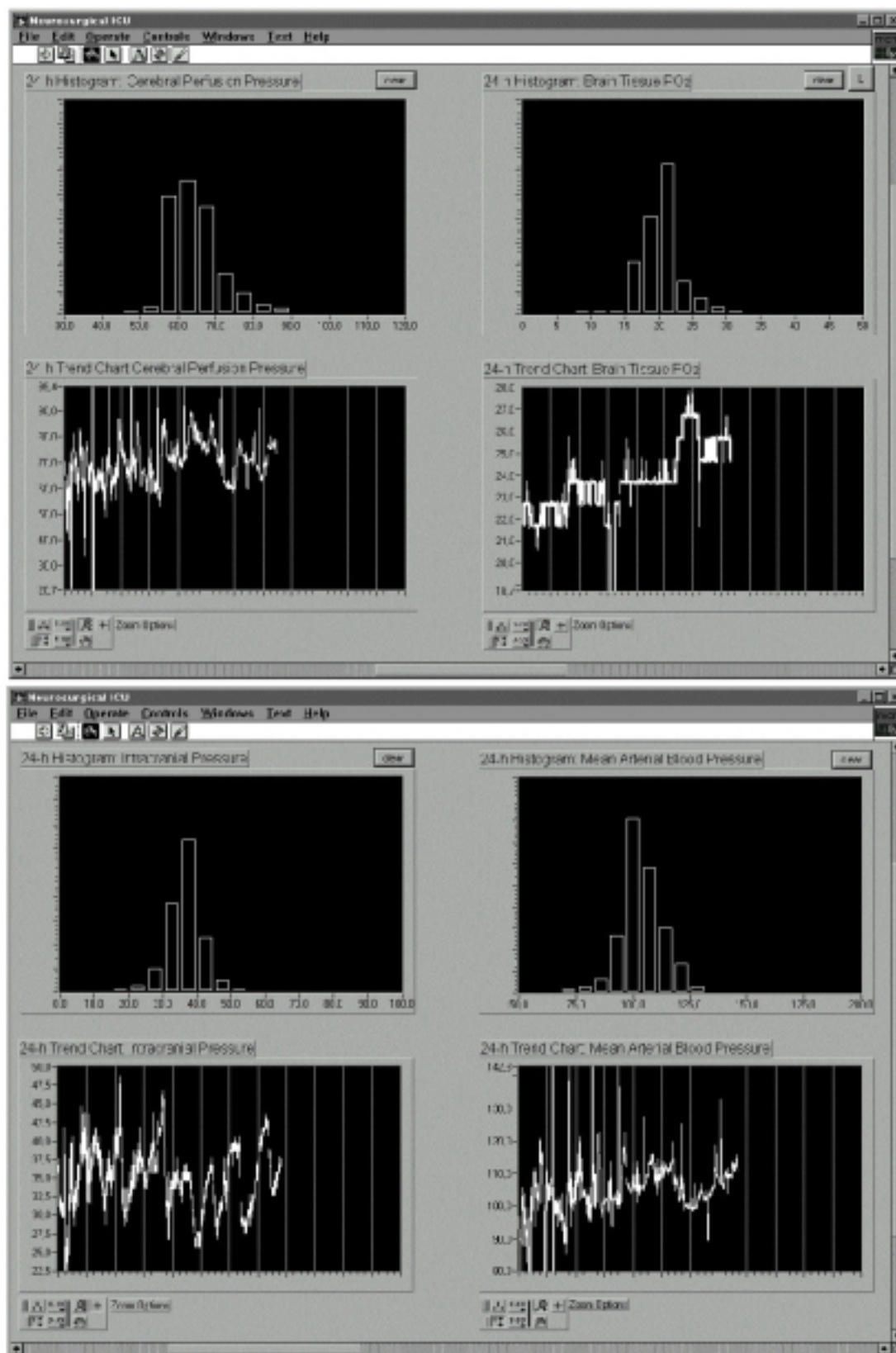


Abbildung 9: Online-Histogramme des MCM. Für die online-Analyse wurden die Parameter MAP, ICP, CPP und PtiO₂ ausgewählt. Unter den Histogrammen sind jeweils auch die Verläufe der Parameter über 24 Stunden dargestellt.

Auf der rechten Seite neben der Standardbildschirmoberfläche befinden sich die Steuerelemente des Monitoring-Programms (**Abb. 10**). Die meisten Konfigurationseinstellungen werden bereits bei der Programmierung festgelegt und können vom Benutzer nicht editiert werden. Eingestellt werden kann die Datenerfassungsgeschwindigkeit und die Konfiguration der einzelnen Kanäle. Die Geschwindigkeit der Datenerfassung wurde vordefiniert und kann im Bereich zwischen 1/Sekunde und 1/Minute ausgewählt werden. Die Hardware erlaubt eine „scan-rate“ von bis zu 100kHz. In Abhängigkeit von der ausgewählten Datenerfassungsrate führt das Monitoring-Programm im Hintergrund eine Mittelwertbildung über fünf in gleichen Abständen erfaßte Werte durch. Die tatsächliche Datenerfassungsrate ist daher intern 5 mal so hoch eingestellt wie vom Benutzer auswählbar und entspricht nicht der Frequenz, mit der die Trendkurven auf dem Bildschirm aktualisiert werden.

Während des normalen Programmablaufs kann mit einer Schalterikone der sogenannte „Research Mode“ aktiviert werden. Um den Effekt der Therapiemaßnahmen z.B. auf die zerebrale Oxygenierung zu untersuchen, können die Monitoring-Daten während bestimmter Episoden in einem besonderen Modus aufgezeichnet werden. Hierbei speichert die Software auf Knopfdruck die Werte eines vorgegebenen Zeitraums in einer zusätzlichen Datei, in welche automatisch die Daten der vorangegangenen fünfzehn Minuten und der nachfolgenden sechzig Minuten kopiert werden.

Zusätzlich zu den Monitoring-Daten können manuelle Texteingaben in die Dateien eingefügt werden. So können Informationen über den Zustand des Patienten (z.B. GCS, Hämoglobinwert, Blutgaswerte, etc.) oder zur aktuellen Therapie (z.B. Mannitol-Infusion, Barbituratnarkose, Hyperventilation) oder über

Pflegemaßnahmen (z.B. endotracheales Absaugen mit vorheriger Oxygenierung, Waschen, Lagerung) in die Dateien aufgenommen werden. Die häufigsten dieser Prozeduren können aus einem vorbereiteten Menü ausgewählt werden. Diese Bemerkungen werden zusammen mit den Monitoring-Daten aufgezeichnet. Alle Informationen werden als ASCII-Zeichen in einem einfachen Tabellenformat auf die Festplatte geschrieben, welches mit den gängigen Programmen zur weiteren Datenanalyse kompatibel ist.

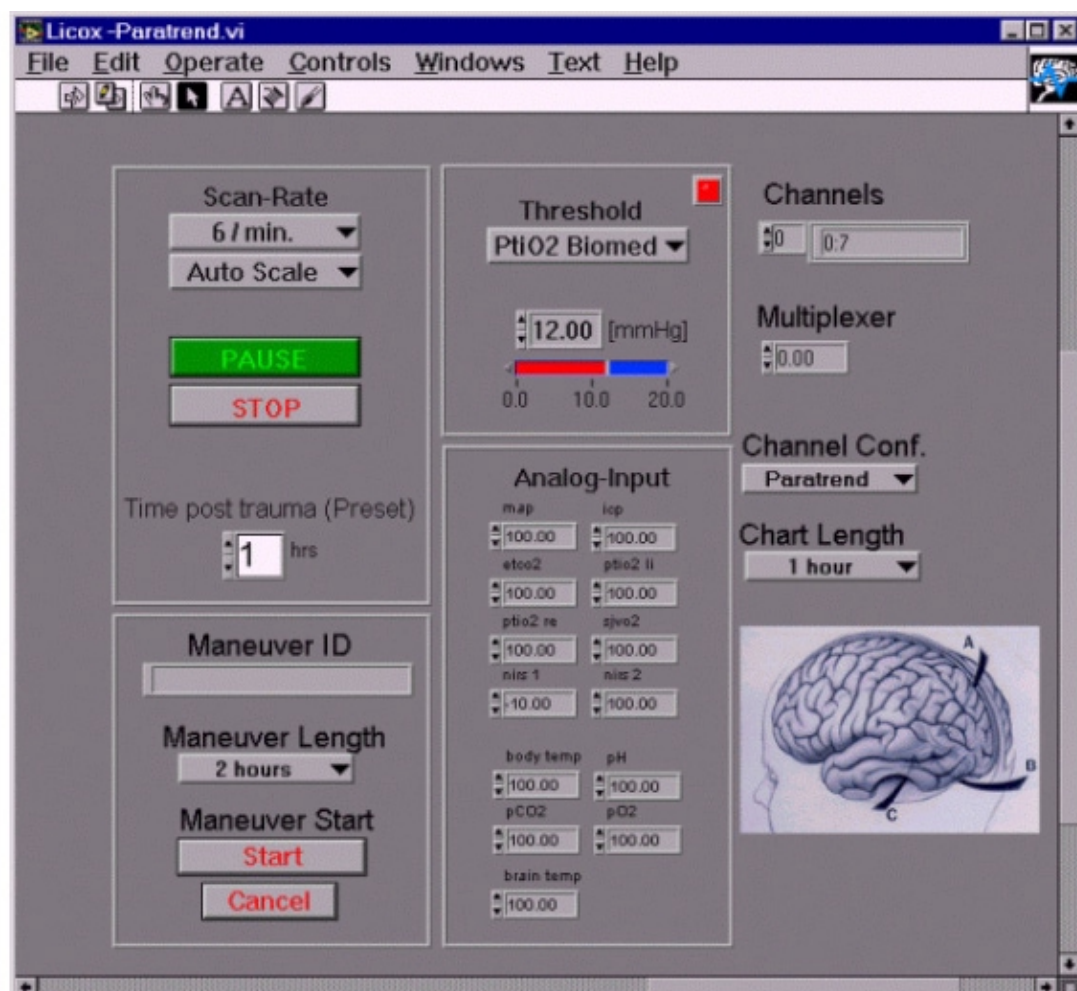


Abbildung 10: Konfigurationsmenü und Research Mode. Im mittleren Bildsegment befinden sich die Steuerelemente für die Anpassung der analogen Eingänge an die verschiedenen Signale der Monitoringgeräte.

Die formale Struktur des Monitoring-Programms ist in **Abb. 11** dargestellt. Nach dem Programmstart werden Angaben zum Patienten, der Diagnose, etc. erfragt und Dateinamen zur Datensicherung festgelegt. Die Monitoringdaten werden auf dem Bildschirm in Trendkurven dargestellt und in Tabellen gespeichert. Wird der Forschungsmodus aktiviert (linke Seite), so werden die Meßdaten mit Zusatzinformationen über das beobachtete Ereignis mit einer höheren zeitlichen Auflösung in einer speziellen Datei gesichert. Die Konfiguration des Programms kann in mehreren Schritten verändert werden (rechte Seite). Eine Alarmfunktion identifiziert Werte in definierten Bereichen und löst einen optischen oder akustischen Alarm aus. Wird die Datenerfassung vorübergehend angehalten, zum Beispiel während des Transports eines Patienten, so wird nach 180 Minuten eine längere Pause durch manuelle Bestätigung erfragt. Erfolgt diese nicht, so wird die Registrierung der Meßwerte automatisch fortgesetzt, um akzidentelle Datenverluste zu vermeiden. Das Beenden des Programms schließt die neu angelegten Dateien und ermöglicht die Sicherung der Konfigurationsänderungen zu neuen Standardeinstellungen.

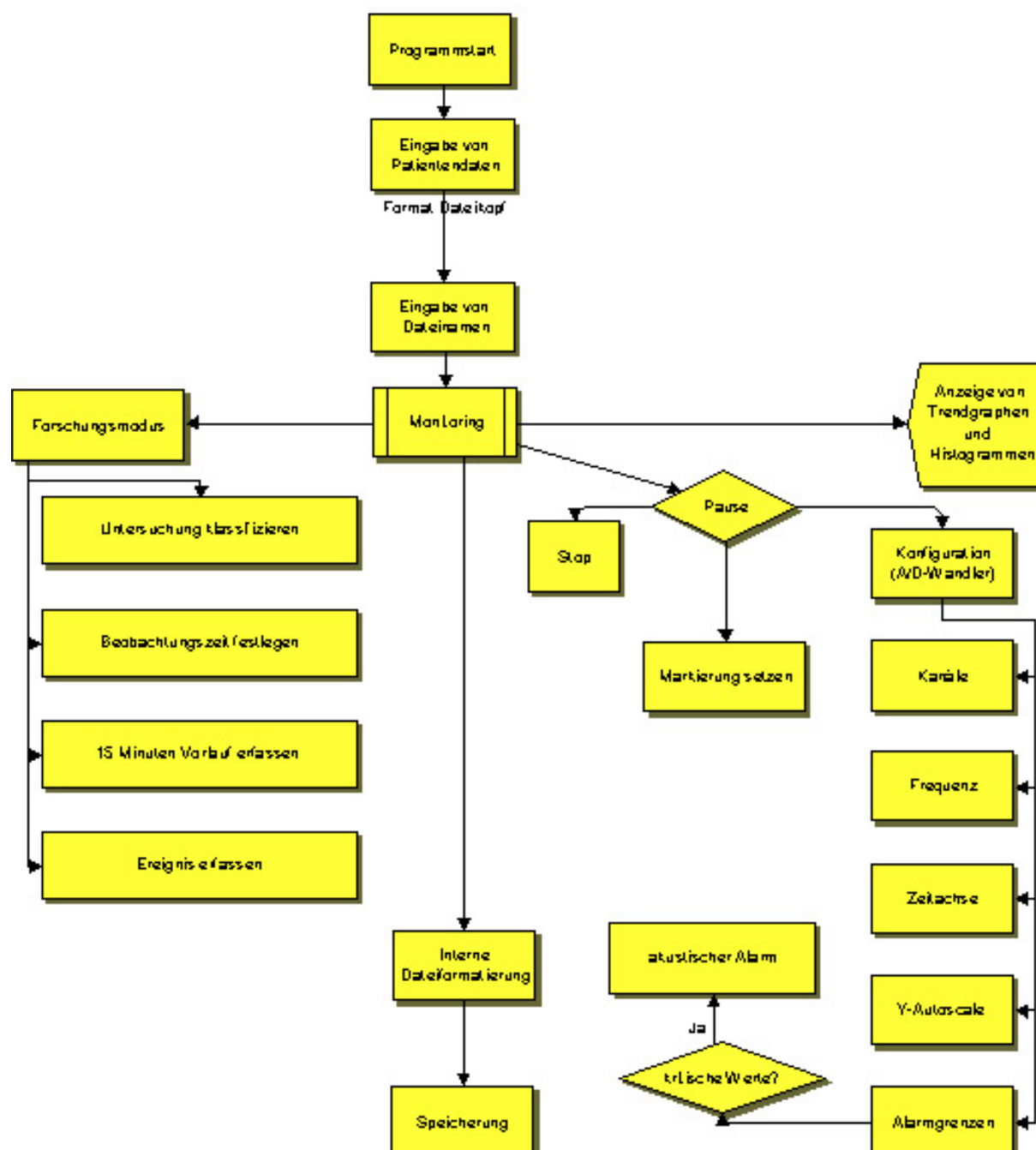


Abbildung 11: Formale Struktur des Programmablaufs zum multimodalen zerebralen Monitoring

3.8.2 Replay-Programm

Das Replay-Programm dient der off-line Darstellung und Analyse von bereits aufgezeichneten Monitoringdaten. Die graphische Gestaltung der Bildschirmoberfläche entspricht der des Monitoring-Programms. Die Daten werden aus den Monitoring-Dateien oder aus anderen Dateien im ASCII Format mit Tabellenstruktur eingelesen und auf dem Bildschirm angezeigt. Das Anzeigefenster kann, ebenso wie das der Monitoring-Oberfläche, individuell konfiguriert werden.

Der Ablauf des Replay-Programms ist in der **Abb. 12** schematisch dargestellt.

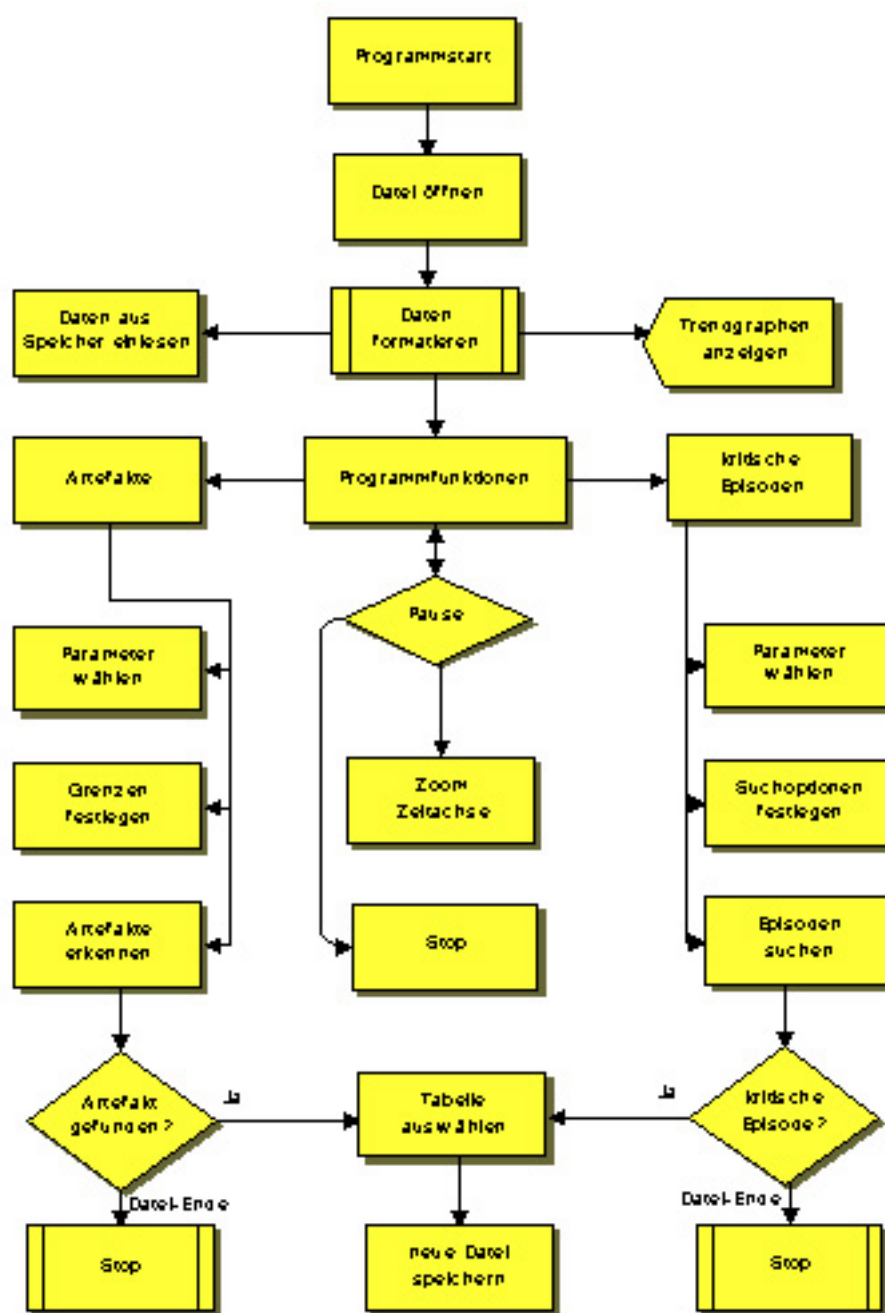


Abbildung 12: Struktur des Replay-Programms

3.8.3 Software zur Datenanalyse

Da die Daten alle im Tabellenformat gespeichert sind, wurden zur ihrer Analyse Programme verwendet, welche dieses Dateiformat lesen und bearbeiten können. Zur Vereinfachung der off-line Artefakterkennung und zur Vorbereitung von statistischen Analysen wurden zwei eigene Programme entwickelt. Für die weitere Datenanalyse und grafische Aufbereitung wurde kommerzielle Software eingesetzt.

3.8.3.1 Speziell entwickelte Software

3.8.3.1.1 „ARTEFAKTERKENNUNG“

Unter Verwendung von LabVIEW® wurde ein Programm erstellt, welches automatisch alle Datensätze auf Artefakte untersucht und diese kennzeichnet. Die Kriterien hierfür können für jeden Parameter frei definiert werden. In **Tab. 3** dargestellten Bereiche gelten als Standardeinstellungen des Suchprogramms.

Tabelle 3: Beispiel für Einstellungen des Artefakt-Suchprogramms

Parameter	untere Grenze	Obere Grenze
MAP	≤ 0 mmHg	> 180 mmHg
ICP	≤ 0 mmHg	> 50 mmHg
CPP	≤ 0 mmHg	> 100 mmHg
PtiO ₂	≤ 0 mmHg	> 60 mmHg

Findet das Suchprogramm Werte außerhalb des festgelegten Bereichs, so werden diese automatisch markiert und im Kontext auf dem Bildschirm als Kurven

angezeigt. Der Betrachter kann dann aufgrund der Übersicht über alle verfügbaren Monitoring-Parameter beurteilen, ob es sich um ein Artefakt oder um reelle Meßwerte handelt.

3.8.3.1.2 „FIND AND SAVE“

Zum Auffinden von Episoden, in denen ein oder mehrere Parameter bestimmte Werte angenommen haben (z.B. zerebrale Hypoxie bei suffizienten CPP) wurde dieses Programm erstellt. Es erlaubt in einer Eingabemaske die freie Definition der Kriterien, nach welchen die Episoden gesucht werden sollen.

Findet das Programm entsprechende Abschnitte in der Datei, so werden diese automatisch in eine neue Datei kopiert. Der Betrachter kann sich anschließend diese Episoden als Trendkurven anzeigen lassen und bewerten. Die gefundenen Episoden werden für die nachfolgende Analyse mit statistischer Software und zur Dokumentation unter einem neuen Dateinamen gespeichert.

3.9 Erkennung und Behandlung von Artefakten

Die Hauptursachen von Artefakten, die beim MCM-System digital aufgezeichnet werden und eine statistische Untersuchung der Messungen beeinträchtigen können, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Die Ursachen von Artefakten beim multimodalen zerebralen Monitoring

Systembereich	Ursache	Art
Sensorik	<i>Patient</i>	Bewegungsartefakte
	<i>technische Fehler</i>	Sensor falsch angebracht
		Sensordysfunktion
		Impedanz
		Verschleiß, Drift
	<i>Bedienung</i>	Sensorkalibration
Analoge Signalübertragung		Probenentnahme an Schlauchsystem
		mangelnde Kabelisolation
		zu lange Übertragungswege (Kabel)
Software		fehlerhafte Skalierung
		inadäquate Artefakterkennung

Zur Gewährleistung einer möglichst gleichbleibenden Datenqualität müssen die möglichen Ursachen von Artefakten bekannt sein. Die adäquate Anwendung und Wartung der Sensoren und Geräte durch geschultes Personal konnte weitgehend

gewährleistet werden. Die Daten über Drift und Haltbarkeit der Sensoren wurden von den Herstellern eingeholt und berücksichtigt. Bei der analogen Signalübertragung wurde große Sorgfalt auf Isolation und sachgemäße Verstärkung der Signale verwandt. Die Artefakterkennung per eigener Software wurde möglichst einfach und nachvollziehbar konstruiert. Auf die Erfassung von Kurvensignalen in Echtzeit wurde zunächst verzichtet, weil diese besonders artefaktanfällig sind. Die häufigsten, langfristig nicht zu vermeidenden Artefakte sind diejenigen, welche durch Kabeldiskonnektion bei Transporten oder bei der Entnahme von Blutproben aus dem arteriellen Zugang der Patienten entstehen. Diese stellen sich jedoch im Trendverlauf der Parameter so unverwechselbar dar, daß eine Elimination dieser Episoden sicher möglich ist.

3.10 Spezielle Untersuchungen

3.10.1 Hirngewebe-PO₂-Messung, jugularvenöser Oxymetrie und Nah-Infrarot Spektroskopie - Methodenvergleich

Zum Vergleich der drei eingesetzten Verfahren zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung wurden 11 Patienten im Alter von 35 Jahren (± 15 Jahre) ausgewählt, deren Datensätze die untersuchten Parameter kontinuierlich und kongruent enthielten. Die Therapie wurde entsprechend der oben dargestellten Richtlinien durchgeführt. Das multimodale Monitoring wurde 12-32 Stunden nach dem Trauma begonnen. Nach der Artefaktbereinigung wurden alle Daten in definierten Meßbereichen in die Untersuchung eingeschlossen (PtiO₂ > 0 < 40 mmHg; S_{ijv}O₂ > 85 %; rSO₂ > 85%).

Die „time of good data quality“ wurde als praktisches Maß für die Artefaktanfälligkeit eines Monitoringparameters anhand der Formel

$$X = 100 / \text{Gesamtzeit-Monitoring (min)} * \text{Gesamtzeit-Artefakte (min)}$$

berechnet. Aus der Gesamtheit der artefaktfreien Daten wurden diejenigen extrahiert, die einen Abfall des CPP unter 50 mmHg über länger als fünf Minuten enthielten. Von den Monitoring-Parametern wurde erwartet, daß sie diese kritischen Abfälle des CPP sensitiv reflektieren sollten.

In einer weiteren Analyse wurden die Daten der Patienten mit einer PtiO₂- und rSO₂-Messung nach Abfällen des CPP unter 60 mmHg durchsucht und der Verlauf einer Regressionsanalyse (PtiO₂ vs. rSO₂, PtiO₂ vs. CPP, rSO₂ vs. CPP) unterzogen. 22 relevante Episoden wurden ausgewählt (2480 - 2899 Minuten).

3.10.2 Einfluß des zerebralen Perfusionsdruck auf die zerebrale Oxygenierung

Für diese Untersuchung wurden Episoden mit einem Abfall des MABP aus den kontinuierlich erfaßten Daten des multimodalen zerebralen Monitoring von 15 Patienten ausgewählt, um den Verlauf der Parameter S_{ij}vO₂ und PtiO₂ während Blutdruckveränderungen zu untersuchen und um die kritische ischämische Grenze des PtiO₂ feststellen zu können. **Tab. 5** zeigt demographische Daten der ausgewählten Patienten und die Monitoringzeiten.

Tabelle 5: Demographische Daten der Patienten und Monitoringzeiten

	n=15
Alter der Patienten	15-66
<i>Median</i>	29
Behandlungstage IPS ^c	8-46
<i>Median</i>	23
Intrakranielle Diagnose*	
<i>diffuse injury II</i>	7
<i>diffuse injury III</i>	2
<i>evacuated mass lesion</i>	6
Dauer PtiO ₂ -Monitoring (Tage)	5-12
Dauer SjvO ₂ -Monitoring (Tage)	3-7
<i>Median</i>	4

^c Intensiv-Pflegestation

* = Diagnose basierend auf der Definition der *Traumatic Coma Data Bank* (Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al.: J Neurosurg 75 (Suppl): S14-S20, 1991)

Die Daten wurden mit dem MCM erfaßt und Artefakte wurden off-line eliminiert. Es wurden 18 Episoden mit signifikanten Blutdruckabfällen ausgewählt, die alle einen Abfall des CPP hervorgerufen haben. Die Dauer der Episoden war im Mittel 12 (6-24) Minuten. Die Werte vor der Blutdruckveränderung und zum Zeitpunkt des stärksten Abfalls sind in **Tab. 6** als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt.

Tabelle 6: Multimodales zerebrales Monitoring während 18 ausgewählter Episoden mit Blutdruckabfall.

<i>Zeitpunkt</i>	MABP (mmHg)	ICP (mmHg)	CPP (mmHg)	PtiO₂ (mmHg)	SjvO₂ (%)
Ausgangswert	89,3 ± 27,4	25,2 ± 13,2	65,5 ± 23,3	16,8 ± 5,2	65,1 ± 7,8
Minimum	53,6 ± 20,8	15,9 ± 8,3	36,5 ± 15,8	10,8 ± 5,4	55,2 ± 12,1

Die Daten der SjvO₂ wurden nur dann für die Analyse verwendet, wenn die letzte Kalibration des Oximetrix 3® nicht länger als 4 Stunden zurücklag und kein „low light“-Alarm aufgetreten ist. Die Episoden, in denen die SjvO₂ > 75 % war wurden als Hyperämie angesehen und ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

3.10.3 Bestimmung des hypoxischen Grenzwerts des PtiO₂

Anhand des in Tab. 5 dargestellte Kollektiv wurde die Determination des kritischen hypoxischen Grenzwerts des PtiO₂ durchgeführt. Die 3099 Datenpaare von SjvO₂ und PtiO₂ während 18 ausgewählter Episoden mit signifikanten Abfällen des zerebralen Perfusionsdrucks wurden für eine Korrelationsanalyse verwendet.

3.10.4 Einfluß von Therapieverfahren auf den Hirngewebe-PO₂

Der Einfluß von etablierten Therapiemaßnahmen auf den Hirngewebe-PO₂ wurde prospektiv über einen Zeitraum von zwei Jahren bei 23 komatösen Patienten untersucht. Diese waren 15 bis 55 (26,3) Jahre alt, 4 waren weiblich und 19 waren männlich. 21 dieser Patienten hatten ein schweres Schädel-Hirn-Trauma, zwei

hatten intracerebrale Blutungen. Die Daten für diese Untersuchungen wurden mit dem MCM während der Therapie aufgezeichnet.

3.10.4.1 Anhebung des CPP

Zur Untersuchung des Effekts von CPP-Anstiegen wurde bei 18 Patienten in 35 Episoden der MAP mit Dopamin angehoben und die Daten kontinuierlich aufgezeichnet. Die Daten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthielt diejenigen Episoden ($n = 15$), in welchen der CPP zunächst spontan unter 40 mmHg abgefallen war und dann wieder auf Werte > 60 mmHg angehoben wurde. Die zweite Gruppe enthielt die Episoden ($n = 20$), bei denen der CPP bei Beginn der Untersuchung mindestens 60 mmHg betragen hatte und durch Infusion von Dopamin für 20 Minuten weiter angehoben wurde.

Die Zeitpunkte vor der Dopamin-Infusion und des maximalen CPP-Anstiegs wurde zur Analyse verwendet.

3.10.4.2 Mannitol

Die Infusion von Mannitol 20% (150 ml über 30 Minuten) wurde in 16 Episoden bei fünf Patienten registriert. Die Daten wurden entsprechend folgender Zeiträume eingeteilt:

Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
10' vor Infusionsbeginn	5'-15' nach Infusion	25'-35' nach Infusion	55'-65' nach Infusion	115'-125' nach Infusion

Alle Episoden wurden entsprechend des Ausgangs-ICP bei Infusionsbeginn auf zwei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe war der ICP bei Infusionsbeginn <20 mmHg ($n=9$) und in der zweiten Gruppe war der ICP bei Infusionsbeginn >20 mmHg ($n=7$).

3.10.4.3 Hyperventilation

Der Einfluß von transienter Hypokapnie (< 10 min) auf die zerebrale Oxygenierung wurde anhand von 13 Episoden von Hyperventilation bei neun Patienten untersucht. Die Hyperventilation wurde sofort beendet, wenn die $SjvO_2$ auf nahezu 50% abfiel. Bei der Datenanalyse wurden die Zeitpunkte unmittelbar vor und 10 min nach Hyperventilation miteinander verglichen.

3.10.4.4 Oberkörperlagerung

Entsprechend des standardisierten Behandlungsprotokolls wurde bei den Patienten eine Oberkörperlagerung auf 30° über Niveau durchgeführt. Der Effekt dieser Maßnahme auf die zerebrale Oxygenierung wurde in 22 Episoden bei 18 Patienten untersucht. Der Druckaufnehmer für die Berechnung des MAP wurde während der Episoden entsprechend der aktuellen Ohrhöhe repositioniert.

3.10.5 Zerebralen Hypoxie und neurologisches Outcome

3.10.5.1 Patienten

43 Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma wurden in diese

Untersuchung eingeschlossen. Sie wurden ausgewählt, da bei Ihnen das neurologische Outcome zwölf Monate nach dem Trauma bekannt war und das Monitoring des PtiO₂ mit dem LICOX-Sensor durchgeführt wurde. Das Alter war 33,4 (\pm 13,6) Jahre, 37 Patienten waren männlich, 6 weiblich. Der initiale GCS war 5 (\pm 1,6). 15 Patienten (34,9%) hatten eine oder beidseits übermittelweite oder weite Pupillen während der ersten 24 Stunden nach dem Trauma. Ein systemischer Blutdruckabfall während der Reanimationsphase wurde bei 9 Patienten (20,9 %) dokumentiert. Eine intrakranielle Druckerhöhung über 20 mmHg war bei 12 (28%) der Patienten vorhanden, bei 5 Patienten (11,6%) war der initiale ICP nicht dokumentiert worden.

3.10.5.2 Erhebung des Outcome

Das neurologische Outcome der Patienten wurde durch einen Untersucher zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation, sowie drei, sechs und zwölf Monate nach dem Trauma anhand der Glasgow Outcome Scale erhoben (Jennett et al., 1981).

3.10.5.3 Monitoring des PtiO₂

Das Monitoring des PtiO₂ wurde bei diesen Patienten 40 (\pm 32,5) Stunden nach dem Trauma begonnen. Es wurden hierbei ausschließlich LICOX-Sonden verwendet. Die Sonden wurden bei 24 Patienten rechts frontal, bei 11 Patienten links frontal und bei 8 Patienten bilateral eingesetzt. Das Monitoring des PtiO₂ wurde nach 128 (\pm 65,7) Stunden beendet, wenn der intrakranielle Druck über 24 Stunden anhaltend unter 20 mmHg und der zerebrale Perfusionsdruck über 60 mmHg war.

Zur Feststellung der Inzidenz der zerebralen Hypoxie wurde festgelegt, daß jedes Auftreten von unter 10 mmHg erniedrigtem PtiO₂ für mehr als eine Minute (was der zeitlichen Auflösung des multimodalen zerebralen Monitoring entspricht) als eine zerebrale hypoxische Episode gerechnet wird. Aufeinander folgende hypoxische PtiO₂-Werte wurden zur einer hypoxischen Episode gezählt, wenn diese weniger als 15 Minuten durch Werte über 10 mmHg unterbrochen waren.

3.11 Statistische Methoden

Die Daten werden, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwerte Standardabweichung des Mittelwerts (SEM) angegeben. Der Friedman-Test wurde zum Vergleich von Daten verwendet, ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen (Theodorsson-Nordheim 1987).

Lineare und nicht-lineare Regressionsanalysen wurden anhand des Marquardt-Levenberg-Algorithmus durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

Seit April 1994 wurden 80 Patienten mit dem multimodalen zerebralen Monitoring untersucht. Von diesen Patienten wurden 43 für nachfolgende statistische Untersuchungen ausgewählt (**Tab. 7**).

Tabelle 7: Eigenschaften von 43 zur Analyse ausgewählten Patienten. Die Angaben sind Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern entsprechen den Standardabweichungen. GCS= Glasgow Coma Score.

Anzahl der Patienten		43
Geschlecht	Männlich	37
	Weiblich	6
Alter	(Jahre)	33.4 (13.6)
Initialer GCS	Mittelwert	5.0 (1.6)
	3-5 (%)	53.5
	6-8 (%)	46.5
Injury Severity Score	(ISS)	30.7 (8.5)
Intrakranielle Diagnose	<i>Diffuse Injury I</i> (%)	0
	<i>Diffuse Injury II</i> (%)	23.3
	<i>Diffuse Injury III</i> (%)	11.6
	<i>Evacuated mass lesions</i> (%)	65.1
Initial pathol. Pupillenreaktion	(%)	34.9
Initialer Schock	(%)	20.9
Initialer ICP > 20 mmHg	(%)	28.5
	<i>Nicht dokumentiert</i> (%)	10.7
Initialer CPP < 70 mmHg	(%)	17.8
	<i>Nicht dokumentiert</i> (%)	10.7
Beginn des Monitorings	(Stunden nach dem Unfall)	40 (32.5)
Dauer PtiO ₂ -Monitoring	(Mittelwert in Stunden)	128 (65.7)

Bei den übrigen Patienten wurde das Monitoring des Hirngewebe-PO₂ mit einem in dieser Arbeit nicht berücksichtigten Monitoringsystem durchgeführt (n=27), oder es lag kein schweres Schädel-Hirn-Trauma vor (n=3), oder die Dauer des Monitoring war nicht ausreichend für eine Analyse (n=3). Bei zwei Patienten waren die Monitoringdaten nicht kontinuierlich erhoben worden und in zwei Fällen kam es durch Systemabstürze zum vollständigen Verlust der Monitoringdaten.

4.2 Multimodales zerebrales Monitoring

4.2.1 Technische Entwicklung

Nach einer mehrmonatigen Entwicklungszeit war das MCM in einer ersten Version verfügbar, um bei Patienten im Testbetrieb eingesetzt zu werden. In diesem Zeitraum wurden die Grundzüge der Programmierung mit LabVIEW® erlernt, sowie das Konzept der Datenerfassung und -verarbeitung im Rahmen des MCM entwickelt. Gleichzeitig wurde die notwendige Hardware wie z.B. Kabelstränge und elektrische Sicherungseinrichtungen hergestellt. Der Transportwagen für die Computeranlage und die Monitore wurde in Zusammenarbeit mit einer Ingenieurfirma (Fa. Kreuzer, Ulm) entworfen und von dieser gefertigt. Für die Entwicklung des MCM wurden etwa 250 Stunden benötigt. Für die Betreuung des Systems, die technische Wartung der Anlage und die Weiterentwicklung der Software waren etwa weitere 100 Stunden notwendig.

4.2.2 Spezielle Programmfunktionen

4.2.2.1 Alarme

Die eingebauten Alarmfunktionen des Monitoringprogramms zur Anzeige einer Verschlechterung der zerebralen Oxygenierungsparameter wurden frühzeitig vom

Pflegepersonal der Intensivstation deaktiviert. Als Begründung wurde eine bereits existierende Überlastung mit Alarmen auf der Intensivstation angegeben. Da das Pflegepersonal in die Einführung des MCM-Systems sowie die damit durchgeführten Studien involviert wurde und daher über die Bedeutung der Untersuchungen war, bestand hier weitgehend ein großes Interesse z.B. am Verlauf der zerebralen Oxygenierung. Die Aufmerksamkeit für diese Parameter wurde daher durch Alarmfunktionen nicht erhöht.

4.2.2.2 Forschungsmodus

Zur prospektiven Untersuchung von Therapiemaßnahmen zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks ist das entsprechende Programm-Modul eingesetzt worden. Es ist zu keinen Datenverlusten gekommen. Von der in diesem Modul implementierten Eingabemöglichkeit von Kommentaren zum Verlauf wurde kein Gebrauch gemacht. Hierfür wurde ausschließlich ein Textverarbeitungsprogramm genutzt (Word®), in das Bemerkungen mit Datum und Uhrzeit ausführlich eingegeben wurden. Bemerkungen wurden außer von den mit der Studie „Multimodales zerebrales Monitoring“ betrauten Mitarbeitern von weiteren Personen nicht festgehalten. Als Grund hierfür wurde von Seiten der Schwestern und Pfleger wie auch von den behandelnden Ärzten ein bereits als belastend empfundenen Aufkommen an Dokumentationspflichten genannt. Durch diesen Umstand sind teilweise Episoden welche sich in der Durchsicht der Monitoringdaten als kritisch darstellten nur unvollständig dokumentiert, so daß Rückschlüsse auf ihre Ursachen nicht immer möglich gewesen sind.

4.2.2.3 *Histogramme*

Die Online-Analyse von Histogrammen, Minimum, Maximum und Mittelwerten über 24 Stunden hat zusätzliche Informationen über den Verlauf der Monitoringparameter gegeben. Während die Trendkurven einerseits die frühzeitige Identifikation einer möglichen Verschlechterung der Oxygenierungsparameter ermöglicht haben, wurde der Verlauf der Parameter MAP, ICP, CPP und PtiO₂ über mehrere Tage durch den Vergleich von Histogrammen über jeweils 24 Stunden möglich.

4.3 **Monitoring der zerebralen Oxygenierung - Methodenvergleich**

Für diese Untersuchung wurden 11 Patienten mit schwerem SHT ausgewählt. Das MCM wurde bei diesen über 54,8 Tage insgesamt durchgeführt. Für die Messung der SjvO₂ wurde das System Oxymetrix 3[®] verwendet, für die Messung des PtiO₂ der Licox[®]-Computer und für das Monitoring der rSO₂ das INVOS[®] 3001A[®] NIR-Spektrophotometer.

4.3.1 **Artefaktanfälligkeit**

Die Einsatzdauer der verschiedenen Monitore sowie die Inzidenz von Artefakten oder technischen Störungen sind in **Tab. 8** dargestellt.

Tabelle 8: Meßzeiten der Monitore zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung vor und nach Artefaktbereinigung. Die Werte der Gesamt- und Artefakt-bereinigten Meßzeit sind als Absolutwerte, die „Time of good data quality“ in Prozent angegeben.

	PtiO₂ (n=11)	SjvO₂ (n=4)	rSO₂ (n=10)
Gesamt-Meßzeit	53,7 Tage (77429 min)	9,2 Tage (13188 min)	53,1 Tage (76644 min)
Artefakt-bereinigte Meßzeit	53,3 Tage (76,769 min)	7,01 Tage (10188 min)	27,3 Tage (39369 min)
„Time of good data quality“	99,1 %	77,3 %	51,5 %

Die kontinuierliche Überwachung der zerebralen Oxygenierung ist mit allen drei Meßmethoden möglich gewesen, jedoch kamen diese mit einer unterschiedlichen Gesamtdauer zum Einsatz. Die Messung des PtiO₂ war am längsten durchführbar und zeigte die geringste Anfälligkeit gegenüber Artefakten. Die SjvO₂-Messungen wurden zwar insgesamt kürzer durchgeführt als die der rSO₂, jedoch wiesen die NIRS-Messungen die bei weitem höchste Artefaktanfälligkeit auf.

Die Artefakte waren bei der PtiO₂-Messung alle auf Diskonnektion der Kabel zum MCM zurückzuführen. In einem Fall trat eine totale Dysfunktion eines Katheters auf, die jedoch bereits bei der Kalibration vor der Insertion auffiel und daher nicht zu Meßartefakten führte.

Die häufigsten Probleme bei der Messung der SjvO₂ waren „low light intensity“-Alarme, also mangelhafte Signalqualität, welche meist auf eine Dislokation oder Thrombosierung der Katheterspitze hingewiesen haben. Diese Probleme waren vielfach durch Lageveränderung und Spülung wieder zu beheben, führten jedoch nach 2-3 Tagen zu so häufigen Artefakten, daß keine kontinuierlichen Messungen mehr durchführbar waren.

Die „time of good data quality“ der rSO₂ hat bei den hier untersuchten Patienten 51,5% betragen.

Sensitivität der Methoden bei Abfällen des CPP

Es wurden insgesamt 15 Episoden mit einem Abfall des CPP unter 50 mmHg registriert (700 min). Die CPP-Werte vor Druckabfall, am niedrigsten Punkt und nach Erreichen des Ausgangswertes sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen in Tab. 9 dargestellt.

Bei 5 Episoden war ein plötzlicher Anstieg des intrakraniellen Drucks für den CPP-Abfall verantwortlich. Bei 10 Episoden war die Reduktion des CPP auf einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks zurückzuführen. Die durchschnittliche Reduktion des CPP betrug 34,5 mmHg. Der PtiO₂ fiel im Mittel um 6 mmHg, die SjvO₂ im Mittel um 10,7% und die rSO₂ im Mittel um 10,7%. Der ICP stieg im Mittel um 6,2 mmHg an.

Tabelle 9: Parameter des multimodalen Monitoring von 15 Episoden mit signifikantem CPP-Abfall. Die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Zeitpunkt	MAP (mmHg)	ICP (mmHg)	CPP (mmHg)	PtiO ₂ (mmHg)	SjvO ₂ (%)	rSO ₂ (%)
vor CPP- Abfall	99,4 \pm 7	24,7 \pm 8	74,6 \pm 4	21,5 \pm 8	73,8 \pm 4	61,1 \pm 3
CPP- Minimum	71,3 \pm 12	30,9 \pm 11	40,1 \pm 9	16,5 \pm 7	63,1 \pm 16	59,7 \pm 4
CPP- Erholung	102,8 \pm 8,3	23,3 \pm 9	79,5 \pm 8,3	19,8 \pm 8,3	75,2 \pm 7,6	62,4 \pm 4,6

Der Abfall des CPP resultierte immer in einer Verschlechterung der zerebralen Oxygenierung. Diese wurde durch allen drei Verfahren reflektiert. Bei der S_{jv}O₂ und dem P_{ti}O₂ fielen die Werte vereinzelt auch bis in den als ischämisch definierten Bereich ab (S_{jv}O₂ < 50 % > 15 min; P_{ti}O₂ < 10 mmHg). Im Mittel aller Episoden waren die Unterschiede bei der S_{jv}O₂ jedoch nicht signifikant. Die NIRS konnte nur sehr geringe Veränderungen der zerebralen Oxygenierung zeigen, die Unterschiede waren auch hier nicht signifikant. **Abb. 13** zeigt eine Übersicht über die relativen Veränderungen aller Parameter bei den ausgewerteten CPP-Abfällen.

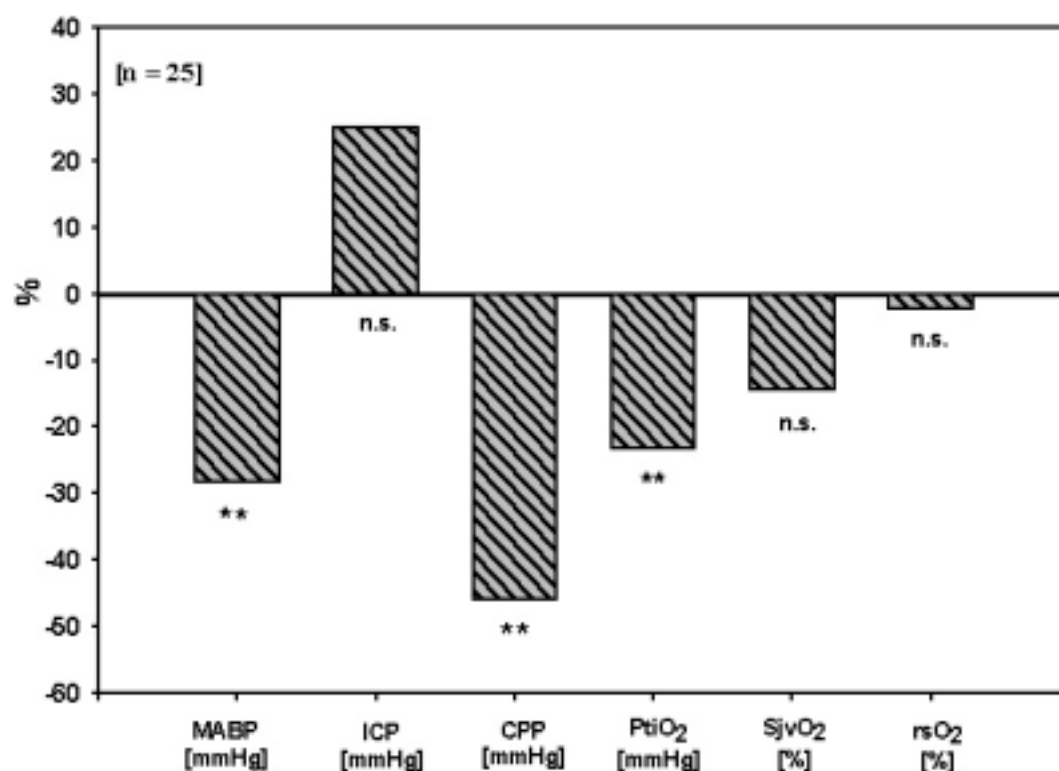


Abbildung 13: Die maximalen Veränderungen der verglichenen Parameter während 15 Abfällen des zerebralen Perfusionsdrucks unter 50 mmHg für länger als 5 Minuten. Die Prozentangaben beziehen sich auf relative Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Bei den drei Parametern zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung, P_{ti}O₂, S_{jv}O₂ und r_sO₂ wurde nur durch den P_{ti}O₂ signifikant reflektiert.

*Die Daten sind in Prozent dargestellt. MAP=mittlerer arterieller Blutdruck, ICP=intrakranieller Druck, CPP=zerebraler Perfusionsdruck, P_{ti}O₂= Hirngewebe-Partialdruck von Sauerstoff, S_{jv}O₂= zerebrovenöse Sauerstoffsättigung; r_sO₂= regionale zerebrale Oxygenierung(NIRS).

Anhand des PtiO₂ wurden 100% der CPP-Abfälle registriert (gegenüber 44% bei der SjvO₂ und 40% bei der rSO₂). Nur bei diesem Parameter waren die Verschlechterungen der zerebralen Oxygenierung signifikant.

4.3.2 Technische Aspekte

Zur Einschätzung des Drift der verwendeten PtiO₂-Katheter wurden diese nach Beendigung der Messungen aus dem Hirngewebe entfernt und aktuelle PO₂ der Raumluft ermittelt. Dieser wurde mit den Messungen einer amtlichen Meßstation verglichen. Die Unterschiede haben 5,5 (\pm 1,1) mmHg betragen. Diese Kontrollmessungen haben bestätigt, daß die verwendeten PtiO₂-Katheter auch noch 12 Tage nach der Insertion zuverlässige Meßdaten produzieren. Intrakranielle Blutungen, speziell entlang des Insertionskanals, sowie Infektionen bei dieser Methode nicht beobachtet worden.

Die bei der SjvO₂-Messung aufgetretenen technischen Schwierigkeiten betreffen vor allem die Signalqualität des Lichtleiters und die Dislokation der Katheterspitze im Bulbus V.jugularis interna. 93 von 170 durchgeführten Kalibrationen (55 %) ergaben einen Unterschied von mehr als 5 % zwischen der fiberoptisch gemessenen SjvO₂ und den mit einem CO-Oximeter (CO-Oximeter IL-482; Instrumentation Laboratories, Watertown, MA) analysierten Proben. Aufgrund dieser Probleme konnte diese Methode bei keinem der Patienten länger als 7 Tage eingesetzt werden.

Bei der NIRS waren das häufigste technische Probleme ein Funktionsausfall durch Fehlermeldungen, welche eine schlechte Signalqualität anzeigten. Diese war begründet mit einer mangelhaften Fixierung der Optoden an der Stirn- und

Schläfenhaut oder einem störenden Einfluß der Raumbeleuchtung auf das aufgenommene Signal. Bei einzelnen Patienten, in dieser Untersuchung bei einem von zehn Patienten, waren mit dieser Methode trotz eines funktionstüchtigen Sensors keine Meßdaten zu erheben.

4.4 Spezielle Untersuchungen

4.4.1 Zerebrale Oxygenierung und zerebraler Perfusionsdruck

Bei den in **Tab. 7** dargestellten Patienten wurde eine Untersuchung der Korrelation des P_{tiO_2} mit dem zerebralen Perfusionsdruck durchgeführt. Die Anwendung des Marquardt-Levenberg Algorithmus ergab eine Korrelation dritter Ordnung beider Parameter (**Abb. 14**). Unterhalb eines CPP von 60 mmHg zeigten beide Parameter eine enge Korrelation. Bei einem CPP größer als 60 mmHg war der P_{tiO_2} unabhängig vom CPP. Ein weiterer Anstieg des CPP führte zu keiner weiteren Verbesserung des P_{tiO_2} .

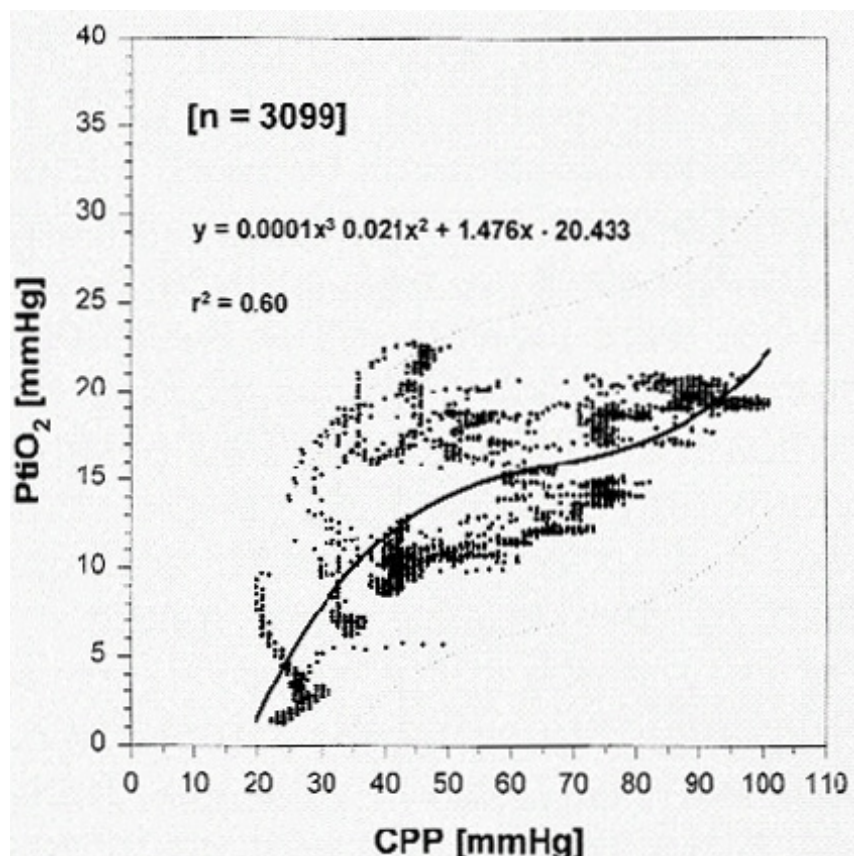


Abbildung 14: Korrelationsanalyse von Hirngewebe-PO₂ (PtiO₂) und zerebralem Perfusionsdruck (CPP). Es besteht eine Korrelation dritter Ordnung. Bei einem CPP > 60 mmHg kommt es zu einer deutlichen Abflachung der Kurve, der PtiO₂ steigt mit höherem CPP nur noch geringfügig an.

Originalgrafik aus: Kiening, et al., Journal of Neurosurgery, 85, pp. 751-757, 1996.

4.4.2 Definition des kritischen hypoxischen Grenzwertes des PtiO₂

Die Korrelationsanalyse von S_{jo}O₂ und PtiO₂ war signifikant ($r^2=0,71$). In dem Bereich von 30-75% S_{jo}O₂ fiel der PtiO₂ 0,5mmHg pro Prozent S_{jo}O₂. Eine S_{jo}O₂ von 30% war mit einem PtiO₂ von näherungsweise 0 mmHg verbunden und bei einer S_{jo}O₂ von 70% war der PtiO₂ etwa 20 mmHg. Eine S_{jo}O₂ unterhalb der Ischämiegrenze von 50% war mit einem PtiO₂ von 3-12mmHg (Mittelwert = 8,5 mmHg) verbunden. **Abb. 15** zeigt die der Regression entsprechende Grafik.

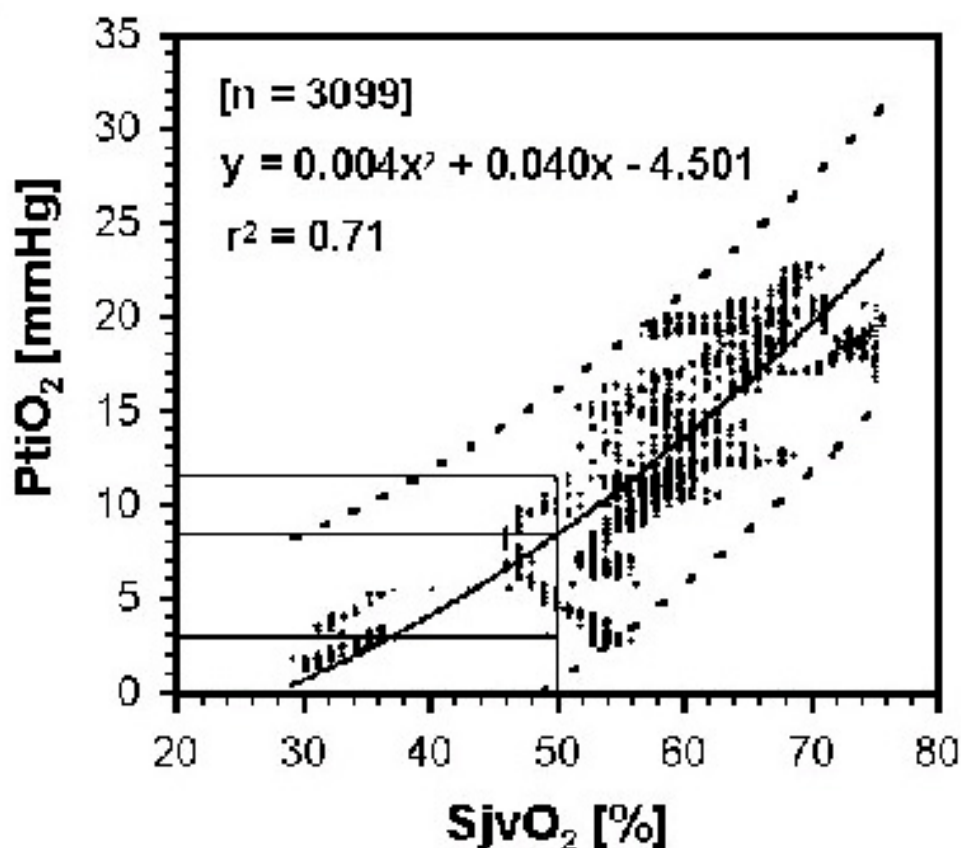


Abbildung 15: Korrelationsanalyse von jugularvenöser Sauerstoffsättigung ($SjvO_2$) und Hirngewebe- PO_2 ($PtiO_2$). Eine $SjvO_2$ von $\leq 50\%$ ist mit einem $PtiO_2$ von 3-12 mmHg (Mittelwert = 8,5 mmHg) assoziiert.

Originalgrafik aus: Kiening, et al., *Journal of Neurosurgery*, 85, pp. 751-757, 1996.

4.4.3 Einfluß von Therapieverfahren auf den Hirngewebe- PO_2

4.4.3.1 Anhebung des CPP

Fünfzehn spontane Abfälle des CPP unter 40 mmHg wurden mit Dopamin behandelt, um diesen über 60 mmHg anzuheben. Diese Maßnahmen waren alle mit einer signifikanten Verbesserung der zerebralen Oxygenierung verbunden. **Abb. 16** zeigt, daß die Erhöhung des CPP von 32 ± 2 auf 67 ± 4 mmHg mit einer Erhöhung des $PtiO_2$ von 13 ± 2 bis auf 19 ± 3 mmHg verbunden war. Die $SjvO_2$ wurde ebenfalls von 54 ± 3 auf 65 ± 3 % verbessert. Die Reduktion des ICP bei Anhebung

des MAP spricht für eine erhaltene Autoregulation bei den hier untersuchten Patienten.

Abb. 17 zeigt die Gruppe der Episoden, bei denen der mittlere CPP vor Beginn der Dopamin-Infusion ≥ 60 mmHg war. Wenn der CPP von 68 ± 2 mmHg auf 84 ± 2 mmHg angehoben wurde, so zeigte diese Maßnahme keinen signifikanten Einfluß auf die beiden Parameter der zerebralen Oxygenierung und den ICP.

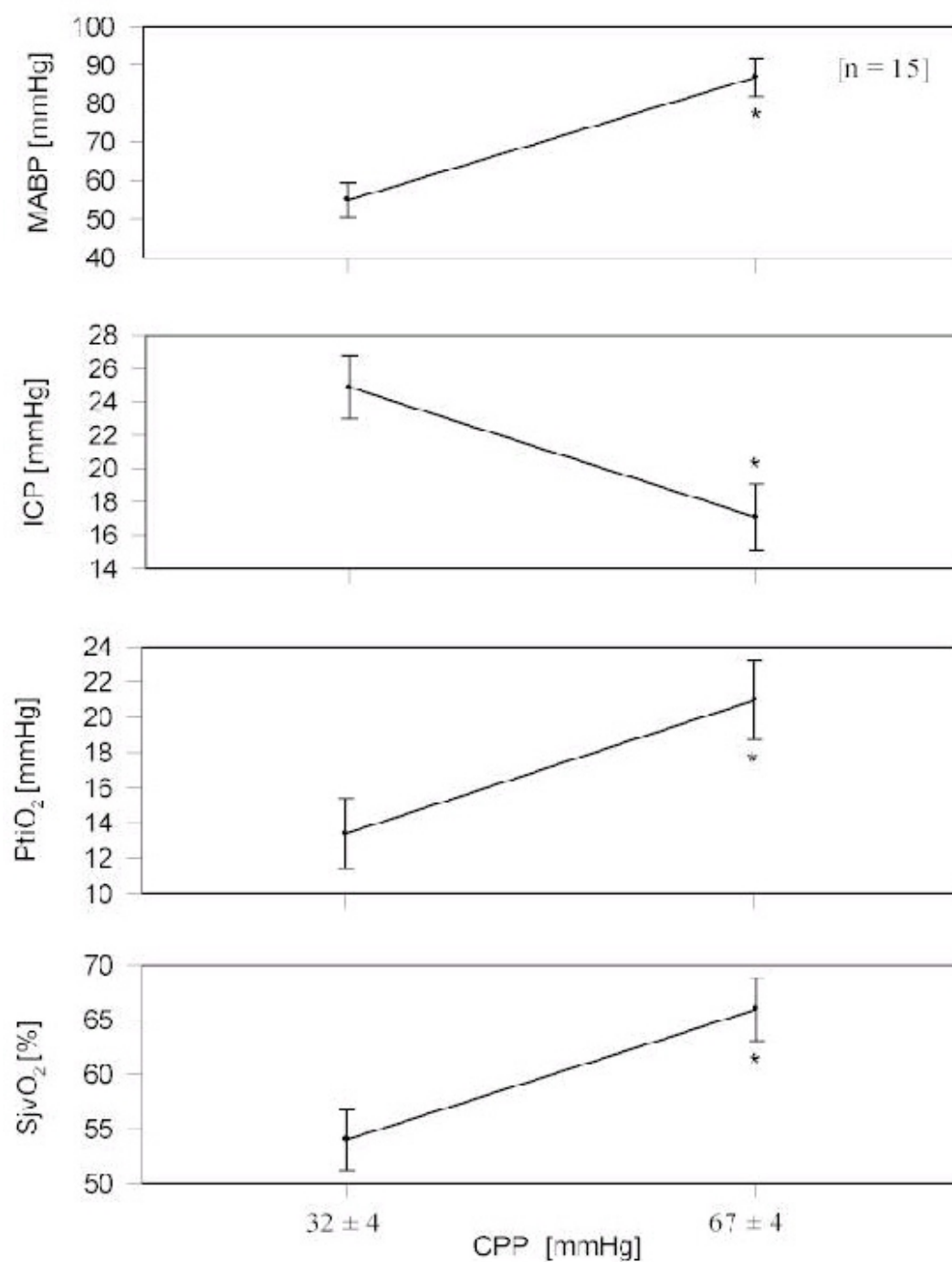


Abbildung 16: Die Anhebung des CPP durch Verbreichung von Dopamin führt zu einer signifikanten Verbesserung der zerebralen Oxygenierung – sowohl der SjvO₂ als auch des PtiO₂.

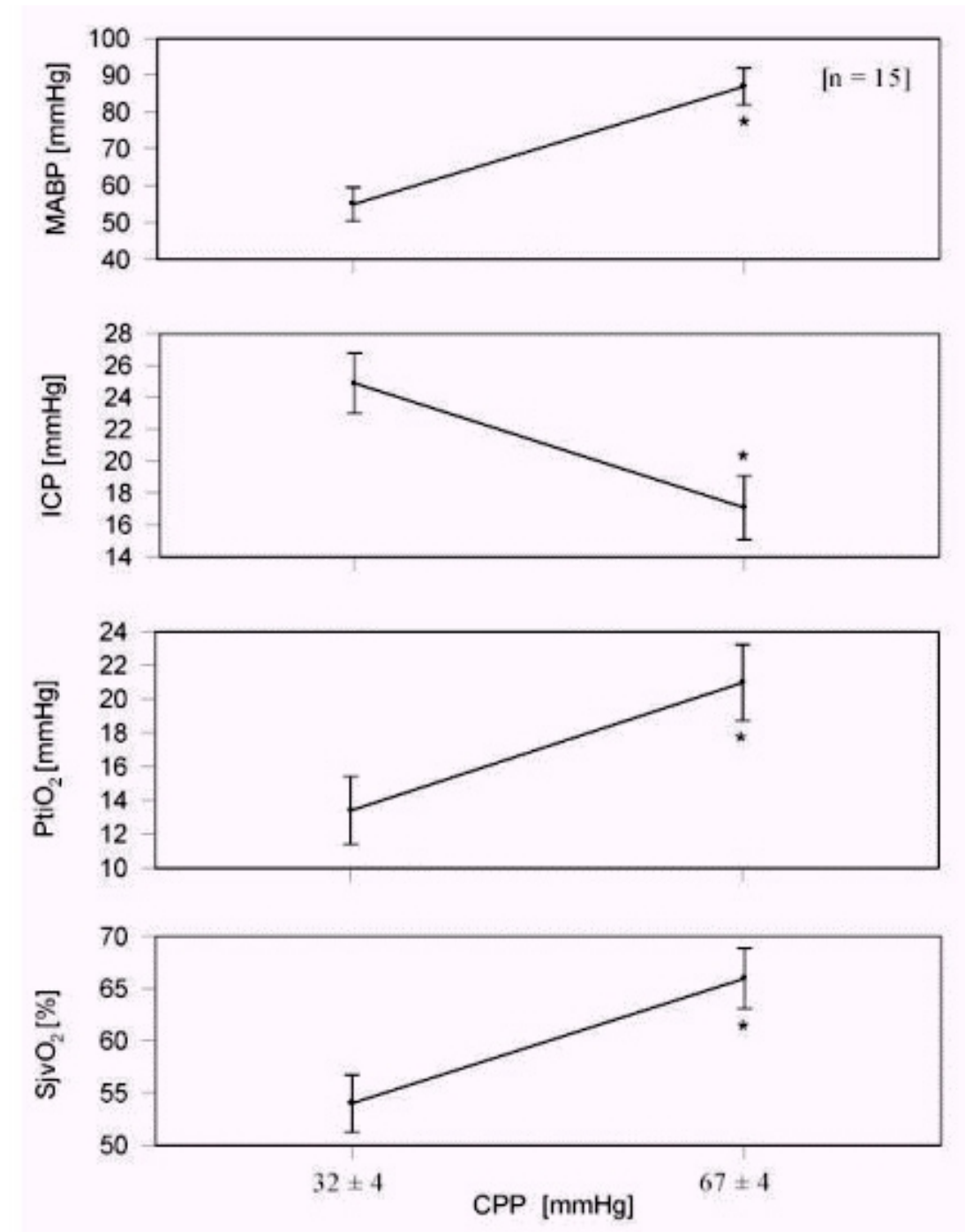


Abbildung 17: Die Anhebung des CPP auf Werte über 60 mmHg führt zu keiner weiteren Verbesserung der zerebralen Oxygenierung.

4.4.3.2 Mannitol

Bei einem initialen ICP von > 20 mmHg wurde durch die Anwendung von Mannitol eine signifikante Erniedrigung des ICP 60 Minuten nach Infusionsbeginn (23 ± 1 auf 16 ± 2 mmHg) und des CPP 120 Minuten nach Infusionsbeginn (68 ± 2 auf 80 ± 3 mmHg) erzielt (**Abb. 18**). Dieser Effekt war mit keiner Verbesserung der zerebralen Oxygenierung verbunden. Der PtiO₂ war 29 ± 4 mmHg zu Infusionsbeginn und 30 ± 5 mmHg am Ende der Observationszeit. Auch der Ausgangswert der SjvO₂ von 61 ± 3 % blieb unverändert bei 64 ± 3 % 120 Minuten nach Infusionsbeginn.

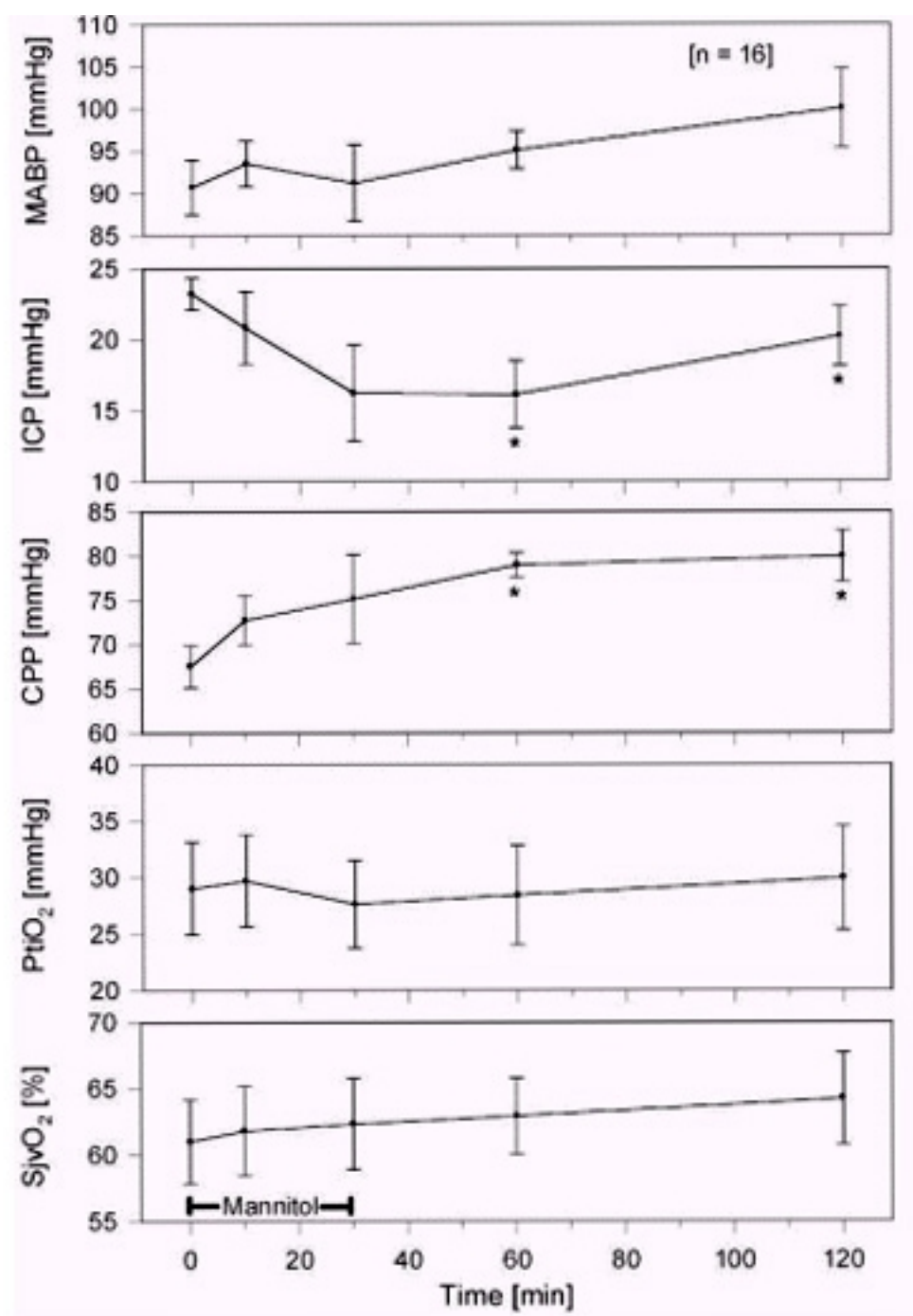


Abbildung 18: Die Infusion von Mannitol führte nach 30 Minuten zu einer signifikanten Reduktion des ICP. Eine Veränderung der zerebralen Oxygenierung trat nicht ein. Der CPP war bereits vor Infusionsbeginn > 60 mmHg.

4.4.3.3 Hyperventilation

Alle Patienten zeigten eine intakte CO₂-Vasoreaktivität. Die Ergebnisse sind in Abb. 19 dargestellt. Vor Beginn der Hyperventilation war der ETCO₂ 29 ± 3 mmHg und sank auf 21 ± 3 mmHg am Ende des Beobachtungszeitraums. Der ICP verringerte sich in dieser Zeit von 34 ± 3 auf 16 ± 3 mmHg. Der CPP verbesserte sich signifikant von 62 ± 5 auf 81 ± 4 mmHg. Bei beiden zerebralen Oxygenierungsparametern kam es zu einer signifikanten Verschlechterung. Der PtiO₂ fiel während der Hyperventilation von 31 ± 2 mmHg auf 14 ± 3 mmHg und die S_{jv}O₂ sank von 82 ± 3 % auf 61 ± 3 % ab.

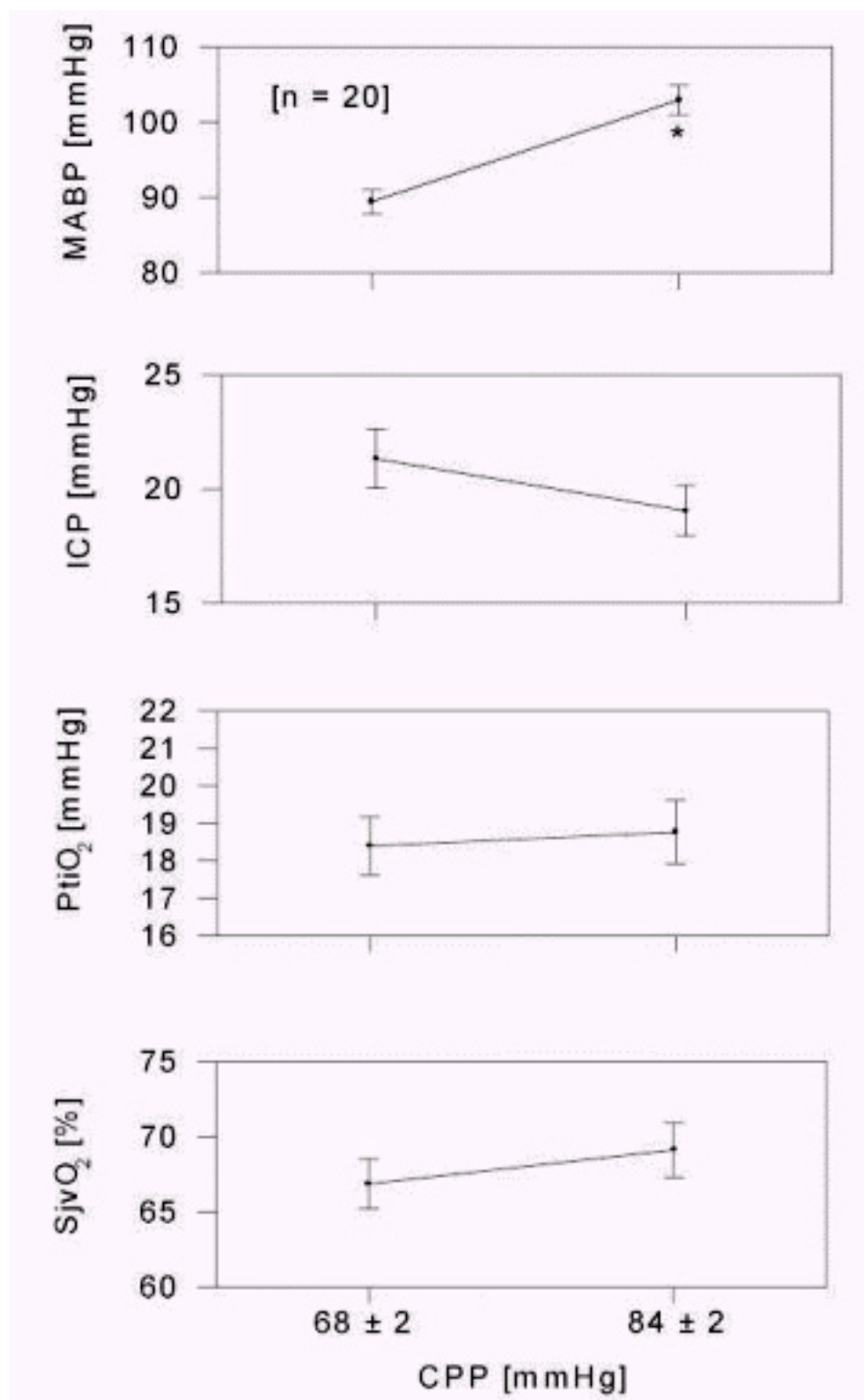


Abbildung 19: Der Effekt der Hyperventilation. Die Verringerung des ETCO_2 führt zwar zu einer Reduktion des ICP, und zu einer signifikanten Verschlechterung der zerebralen Oxygenierungsparameter.

4.4.3.4 Oberkörperlagerung

Abb. 20 zeigt den Effekt der Oberkörperlagerung von 30° auf 0° für 20 Minuten. Bei allen Patienten kam es bei der Flachlagerung zu einem ICP-Anstieg von 15 ± 1 auf 21 ± 1 mmHg. Der MAP erhöhte sich gleichzeitig von 94 ± 4 auf 102 ± 4 mmHg. Der CPP und die zerebralen Oxygenierungsparameter blieben während dessen unverändert.

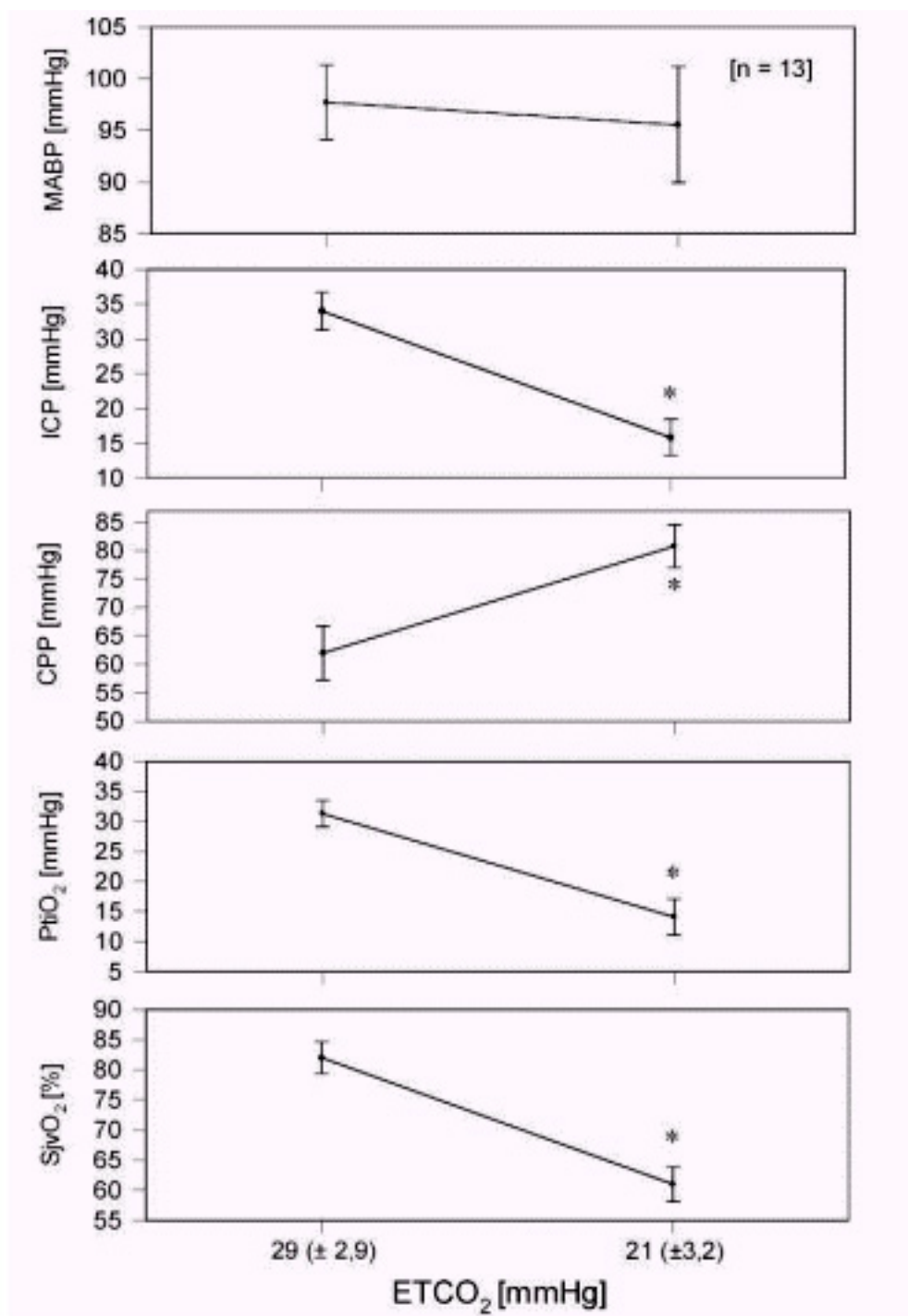


Abbildung 20: Bei der Flachlagerung der Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg des ICP und einem nicht-signifikanten Anstieg des MAP. Der CPP und die zerebralen Oxygenierungsparameter blieben unverändert.

4.5 Inzidenz zerebraler hypoxischer Episoden

Die Inzidenz von zerebralen hypoxischen Episoden ($\text{PtiO}_2 < 10 \text{ mmHg} > 1 \text{ min}$) war bei den 43 untersuchten Patienten im Mittel $10,9 \pm 20,8$ Stunden. Der Median hat bei den 43 untersuchten Patienten 1,75 Stunden betragen. In 10,1% der Gesamtzeit, in welcher das Monitoring des PtiO_2 durchgeführt wurde, wurden zerebrale hypoxische Werte gemessen. Die Zahl hypoxischer Episoden des PtiO_2 hat 0-50 betragen ($8,9 \pm 12,4$). Die Dauer der hypoxischen Episoden war im Mittel $83,1 (\pm 183,4)$ Minuten ($1,4 \pm 3,1$ Stunden) und 36 Minuten im Median. 26,2% ($\pm 29,6$) der hypoxischen Episoden war kürzer als 10 Minuten.

Bei 17 Patienten (39,5%) wurden keine hypoxischen Episoden registriert, oder die Gesamtzeit hypoxischer PtiO_2 Werte war niedriger als 30 Minuten. Bei diesen Patienten hat die Inzidenz hypoxischer Episoden $4,6 \pm 9$ Minuten betragen. Bei 26 Patienten (60,5%) war die akkumulierte Gesamtdauer aller hypoxischen Episoden länger als 30 Minuten. Bei diesen Patienten war die mittlere Inzidenz der Hypoxien $18,0 \pm 24,5$ Stunden, der Median betrug 12,2 Stunden.

Ein PtiO_2 von 15 mmHg, also eine drohende zerebrale Ischämie, wurde im Mittel aller Patienten in $25,8 (\pm 24,6)\%$ der gesamten Monitoringzeit gemessen.

4.6 Ursachen der zerebralen hypoxischen Episoden

Der Einfluß eines erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP), eines erniedrigten zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und der arteriellen Hypokapnie auf die zerebrale Oxygenierung wurde bei den 43 Patienten untersucht. In **Tab. 10** sind die Gesamtdauer der zerebralen hypoxischen Episoden und der verschiedenen möglichen Ursachen angegeben. Die Koinzidenzen der Parameter werden in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 10: Inzidenz von erhöhtem intrakraniellen Druck, erniedrigtem zerebralen Perfusionsdruck und zerebraler Hypoxie bei 43 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Die Angaben sind Mittelwerte aus Daten aller Patienten. Die Zahlen in Klammern sind die Standardabweichungen der Mittelwerte.

Parameter	Bereich	Mittelwerte	
Intrakranieller Druck	< 10 mmHg	10.9 (13.8)	[%]
	10-20 mmHg	43.5 (23.8)	[%]
	20-25 mmHg	31.2 (20.1)	[%]
	25-30 mmHg	9.9 (14.9)	[%]
	> 40 mmHg	4.6 (12.6)	[%]
Zerebraler			
Perfusionsdruck	< 40 mmHg	2.5 (9.4)	[%]
	40-50 mmHg	2.1 (4.5)	[%]
	50-60 mmHg	7.2 (6.4)	[%]
	60-70 mmHg	26.1 (10.5)	[%]
	> 70 mmHg	62.1 (20.7)	[%]
Hirngewebe-PO ₂	< 10 mmHg	10.1 (14.9)	[%]
	< 15 mmHg	25.8 (24.6)	[%]
Endexpiratorischer PCO ₂	< 25 mmHg	13.6 (16.0)	[%]
	25-30 mmHg	51.7 (21.2)	[%]
	30-35 mmHg	27.7 (19.5)	[%]
	> 35 mmHg	6.9 (11.4)	[%]

4.6.1 Intrakranieller Druck und zerebrale Hypoxie

Der ICP war im Mittel $23,0 (\pm 16,5)$ mmHg bei allen Patienten. In 45,7 % der Monitoringzeit wurde ein ICP > 20 mmHg aufgezeichnet. Zerebrale hypoxische Episoden ($PtIO_2 < 10$ mmHg) waren in 49,8 % mit einem ICP > 20 mmHg assoziiert (**Abb. 21**). Unter diesen waren 27,7% der hypoxischen $PtIO_2$ -Werte mit einem ICP zwischen 20 und 25 mmHg verbunden, 12,6% mit einem ICP zwischen 30 und 40 mmHg und 9,5% mit einem ICP über 40 mmHg.

Ein ICP kleiner 20 mmHg war in 27,5% mit einem $PtIO_2 < 10$ mmHg assoziiert.

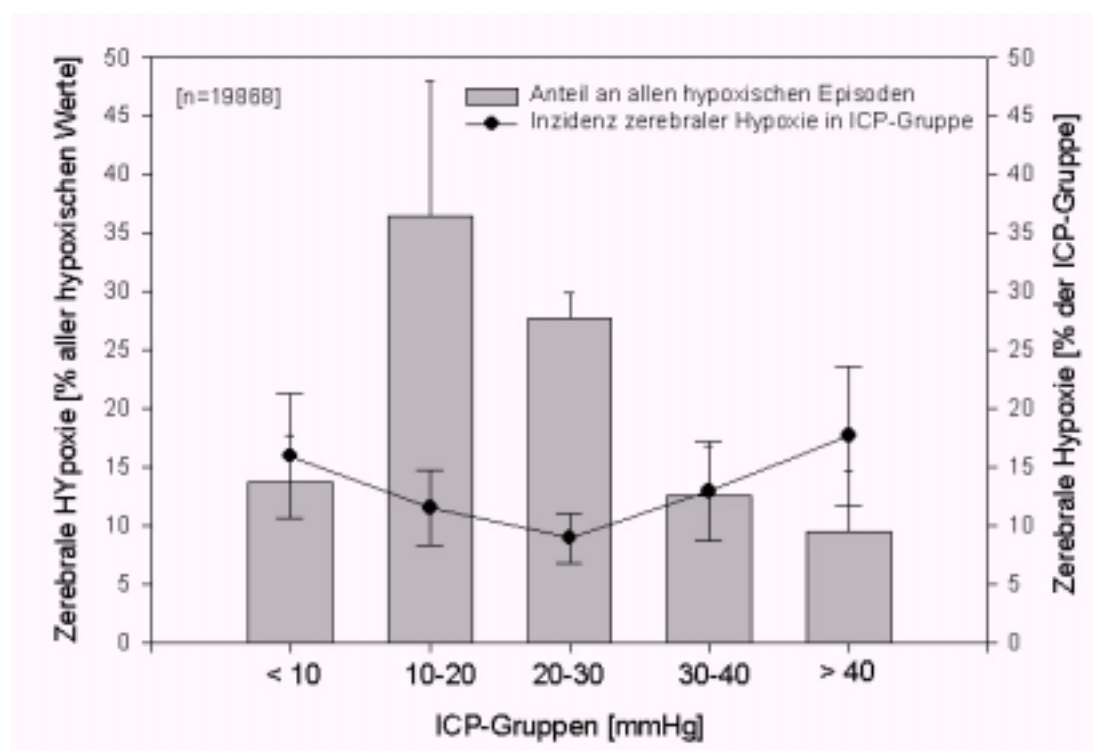


Abbildung 21: Die Balken zeigen die Verteilung aller $PtIO_2$ -Werte < 10 mmHg bei verschiedenen Höhen des ICP. Insgesamt sind 50,2% der hypoxischen $PtIO_2$ -Werte aufgetreten, wenn der ICP < 20 mmHg war. Die relative Inzidenz hypoxischer $PtIO_2$ -Werte war am höchsten, wenn der ICP über 40 mmHg oder niedriger als 10 mmHg war.

4.6.2 Zerebraler Perfusionsdruck und zerebrale Hypoxie

Der CPP war in $11,8 (\pm 6,8) \%$ der Monitoringzeit unter den Grenzwert von 60 mmHg verringert. $88,2 (\pm 15,6) \%$ der CPP-Werte waren besser als 60 mmHg.

$81 (\pm 5,8) \%$ der hypoxischen PtiO₂-Werte waren mit einem CPP > 60 mmHg assoziiert, $46,3 (\pm 15,1) \%$ der zerebralen hypoxischen Werte waren mit einem CPP > 70 mmHg verbunden.

Die relative Inzidenz zerebraler hypoxischer Episoden betrug $53 (\pm 25,8) \%$ während der Zeit, in der der CPP unterhalb 60 mmHg war, und $19,9 (\pm 14,6) \%$ wenn der CPP besser als 60 mmHg war (**Abb. 22**).

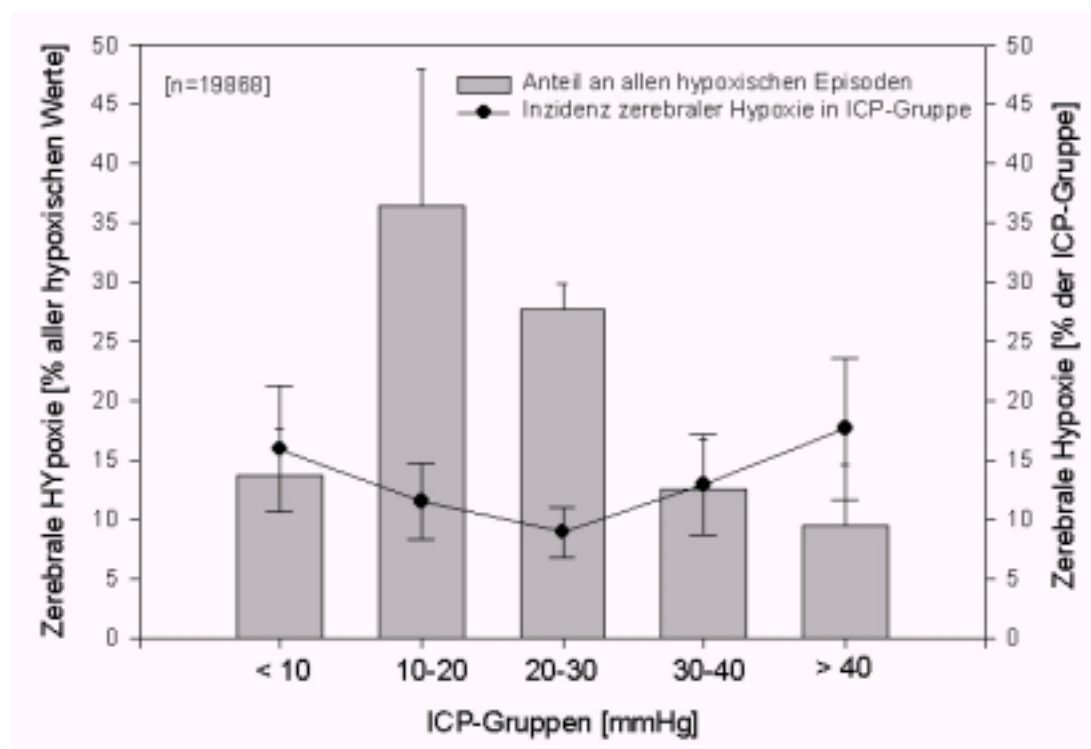


Abbildung 22: Die Balken zeigen die Verteilung aller PtiO₂-Werte < 10 mmHg bei verschiedenen Höhen des CCP. Unter den verschiedenen CPP-Gruppen war die Inzidenz hypoxischer PtiO₂-Werte in der Gruppe CPP < 40 mmHg am höchsten. Bei einem CPP > 70 mmHg traten hypoxische PtiO₂-Werte in $10 (\pm 15,1) \%$ auf.

4.6.3 Hyperventilation und zerebrale Hypoxie

Der endexpiratorisch gemessene PCO_2 (ETCO_2) war bei allen Patienten im Mittel $28,2 (\pm 2,3)$ mmHg. Die Differenz zwischen dem ETCO_2 und dem arteriellen PCO_2 (PaCO_2) war $5,4 (\pm 3,2)$ mmHg. Ein $\text{ETCO}_2 < 35$ mmHg wurde in 88,8 % der Monitoringzeit registriert. 68,5 % aller zerebralen hypoxischen Episoden waren mit einem $\text{ETCO}_2 < 30$ mmHg verbunden. Die höchste Inzidenz hypoxischer PtiO_2 -Werte wurde bei einem $\text{ETCO}_2 < 25$ mmHg verzeichnet ($12,4 \pm 22,8$ %) (**Abb. 23**).

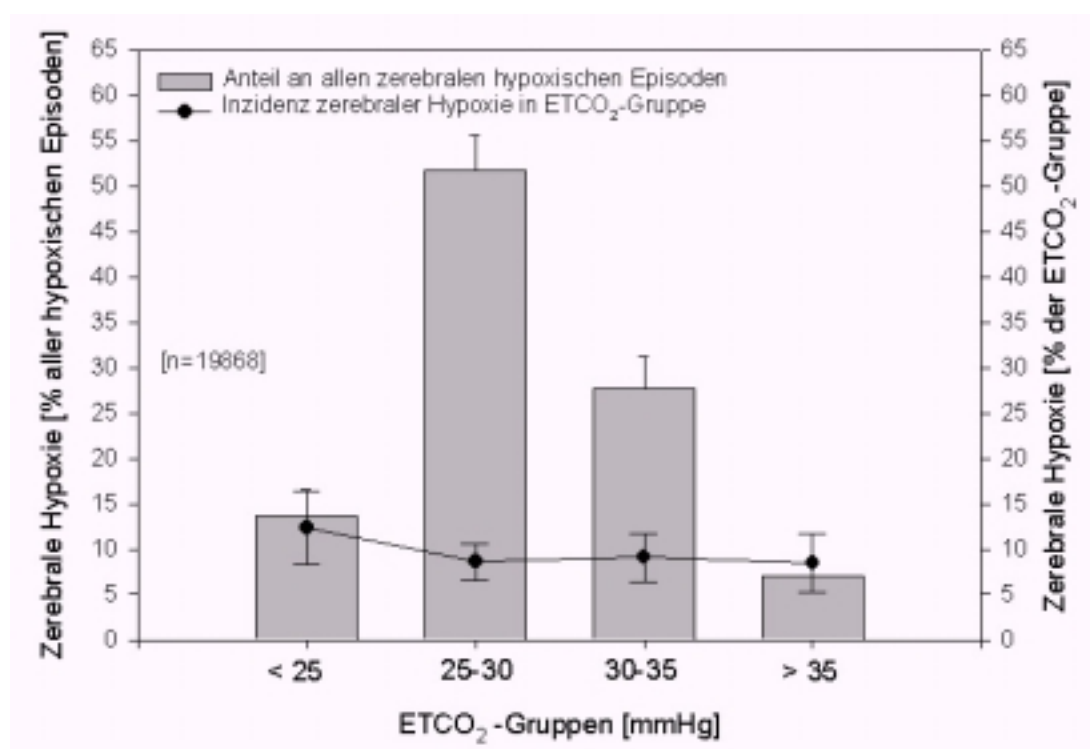


Abbildung 23: Die Balken zeigen die Verteilung aller PtiO_2 -Werte < 10 mmHg bei verschiedenen Höhen des ETCO_2 . Unter den verschiedenen ETCO_2 -Gruppen war die Inzidenz hypoxischer PtiO_2 -Werte in der Gruppe $\text{ETCO}_2 < 25$ mmHg am höchsten.

4.7 Zerebrale hypoxische Episoden und neurologisches Outcome

Die Mortalität des schweren Schädel-Hirn-Traumas war im Mittel bei allen Patienten 30,2 %. Die maximale Mortalität war drei Monate nach dem Trauma erreicht. Zum Zeitpunkt der Verlegung von der neurochirurgischen Intensivstation hatten 65,1 % der Patienten ein ungünstiges Outcome (GOS 3-2), 9,3 % hatten ein günstiges Outcome (GOS 5-4). Ein Jahr nach dem Trauma hatten 55,8 % der Patienten ein günstiges Outcome erreicht, 14,0 % waren weiterhin schwer behindert oder in vegetativem Zustand (**Tab. 11**).

Tabelle 11: Das neurologische Outcome von 43 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Das Outcome wurde erhoben zum Zeitpunkt der Verlegung von Intensivstation, nach drei Monaten, sechs Monaten und nach 12 Monaten nach dem Trauma. Das Outcome wurde anhand der Glasgow Outcome Scale* erhoben. Die Zahlen in Klammer sind Prozentangaben.

	<i>Verlegung</i>	<i>Nach 3 Monaten</i>	<i>Nach 6 Monaten</i>	<i>Nach 12 Monaten</i>
Gute Erholung (GOS 5)	1 (2.3)	4 (9.3)	13 (30.2)	14 (30.2)
Leichte Behinderung (GOS 4)	3 (7.0)	13 (30.2)	9 (20.9)	10 (23.3)
Schwere Behinderung (GOS 3)	19 (44.2)	10 (23.3)	5 (11.6)	4 (9.3)
Vegetativer Zustand (GOS 2)	9 (20.9)	3 (7.0)	3 (7.0)	2 (4.7)
Verstorben (GOS 1)	11 (25.6)	13 (30.2%)	13 (30.2%)	13 (30.2%)

Patienten, die keine zerebrale Hypoxie erlitten haben oder bei denen weniger als 30 Minuten eines unter 10 mmHg verringerten PtO_2 registriert wurden (n=17), hatten zum Zeitpunkt der Verlegung zu 70,6 % ein ungünstiges Outcome. Ein Patient dieser Gruppe war verstorben, 23,5 % hatten ein günstiges Outcome erzielt. Ein Jahr nach dem Trauma war ein weiterer Patient verstorben, alle anderen Patienten dieser Gruppe hatten ein günstiges Outcome erreicht (**Abb.24**).

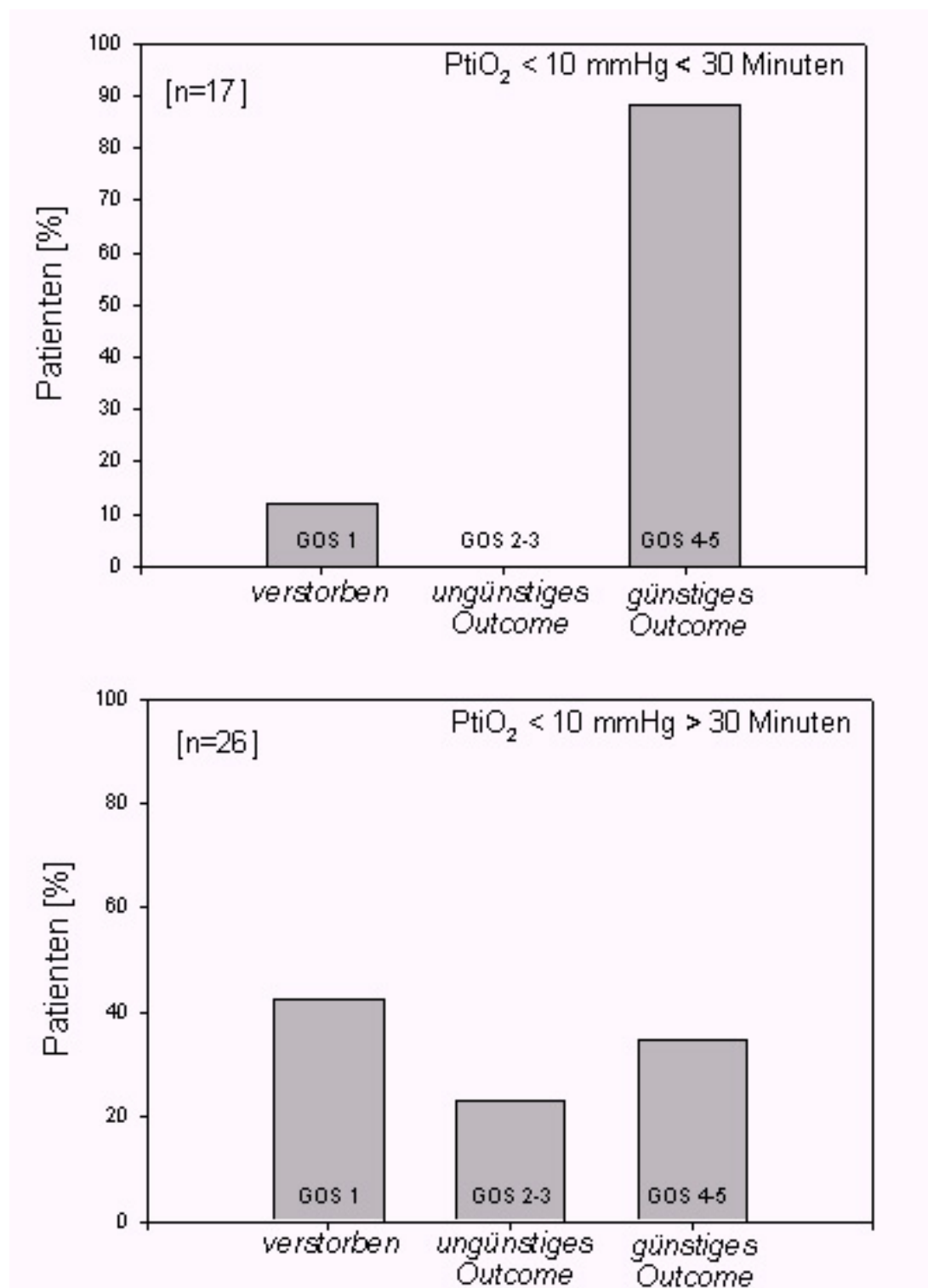


Abbildung 254: Outcome von 43 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma ein Jahr nach dem Unfall. 17 Patienten hatten keine zerebrale hypoxische Episode oder weniger als 30 Minuten eines PtiO₂ < 10 mmHg. Diese haben sich überwiegend gut erholt. Die Patienten mit mehr als 30 Minuten eines PtiO₂ < 10 mmHg haben in 61,5 % ein ungünstiges Outcome erzielt.

Patienten, die mehr als 30 Minuten zerebraler hypoxischer PtiO₂-Werte hatten (n=26), hatten eine Mortalität von 38,5 % in der akuten Phase nach dem Trauma. Die anderen Patienten hatten zum Zeitpunkt ihrer Verlegung von der Intensivstation ein ungünstiges Outcome (61,5 %). Ein Jahr nach dem Trauma war die Mortalität in dieser Gruppe auf 41,3 % angestiegen. Von den Patienten, die zuvor ein ungünstiges Outcome erzielten, waren nun 34,6 % nur noch leicht behindert.

4.8 Einzelbeobachtungen

4.8.1 Kardiopulmonale Reanimation

Abb. 25 zeigt den Verlauf der Monitoringparameter während einer kardiopulmonalen Reanimation bei einem beatmeten Patienten. Nach Einsetzen des Kreislaufstillstands durch Asystolie wurde mit der externen Herzdruckmassage begonnen. Diese führte zu keinem signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). Der Hirngewebe-PO₂ war schlagartig bis auf Werte < 3 mmHg abgefallen und verbesserte sich während der manuellen Reanimation nicht. Nach 2-3 Minuten wurde der Effekt von notfallmäßig verabreichten Katecholaminen deutlich. Es kam zu einem Wiedereinsetzen der Herzaktivität und der MAP erreichte schlagartig Werte > 130 mmHg. Diese Wirkung klang schnell ab und bei erneuter arterieller Hypotension wurde die Dauerinfusion von Katecholaminen etabliert.

Die zerebrale Oxygenierung erreicht erst ca. 10 Minuten nach Wiedereinsetzen des Kreislauf normale Werte.

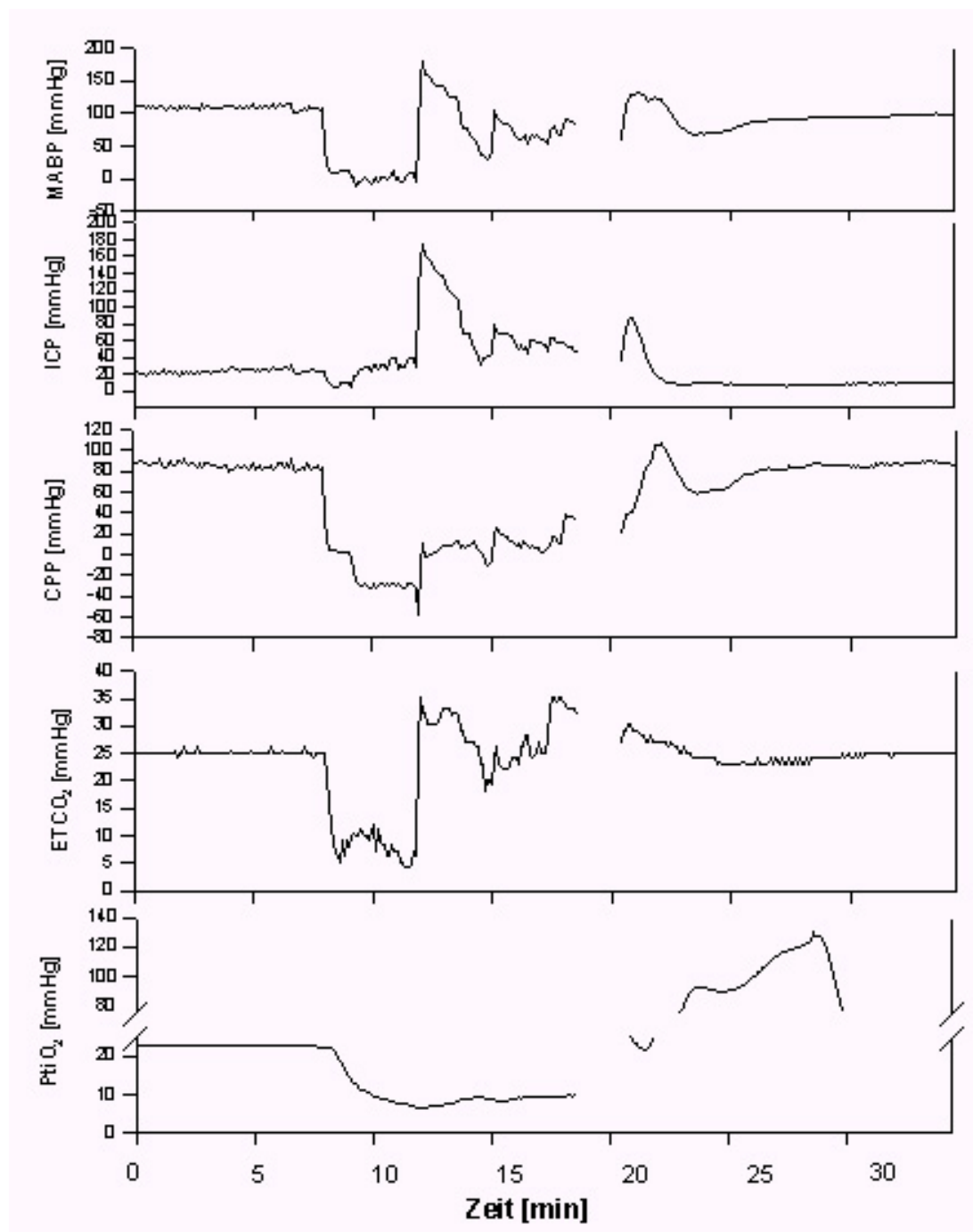


Abbildung 275: Kardiopulmonale Reanimation nach Kreislaufstillstand. Nach ca. 2-3 Minuten wurde der eigene Kreislauf wiederhergestellt, die zerebrale Oxygenierung erholte sich erst nach ca. 10 Minuten.

4.6.3. Blutdruckabfall

Abb. 26 zeigt einen spontanen Blutdruckabfall, welcher zu einem signifikanten Abfall des MAP führte. Dieses führte zu einem konsekutiven Abfall des CPP unter 50 mmHg bei unverändertem ICP. Dieses Ereignis wurde von dem PtiO₂, der SjvO₂ und den beiden NIRS-Parametern HbO₂ und Caa3 gleichermaßen reflektiert. Der Patient wurde hier mit einer Erhöhung der Infusion von Dopamin behandelt und die ursprünglichen Druckverhältnisse wurden innerhalb kurzer Zeit wieder etabliert.

4.8.2 Zerebrale Herniation

In **Abb. 27** werden Daten präsentiert, welche während einer Episode mit zerebraler Einklemmung aufgezeichnet wurden. Bei diesem Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma wurde nach der Feststellung des Hirntods die kreislaufunterstützende Therapie beendet. Nach Beendigung der Infusion von Katecholaminen und der künstlichen Beatmung erfolgte ein Blutdruckabfall auf einen MAP von etwa 45 mmHg. Der berechnete CPP fiel auf etwa 25 mmHg ab. Der PtiO₂ fiel zeitgleich auf nahezu 0 mmHg.

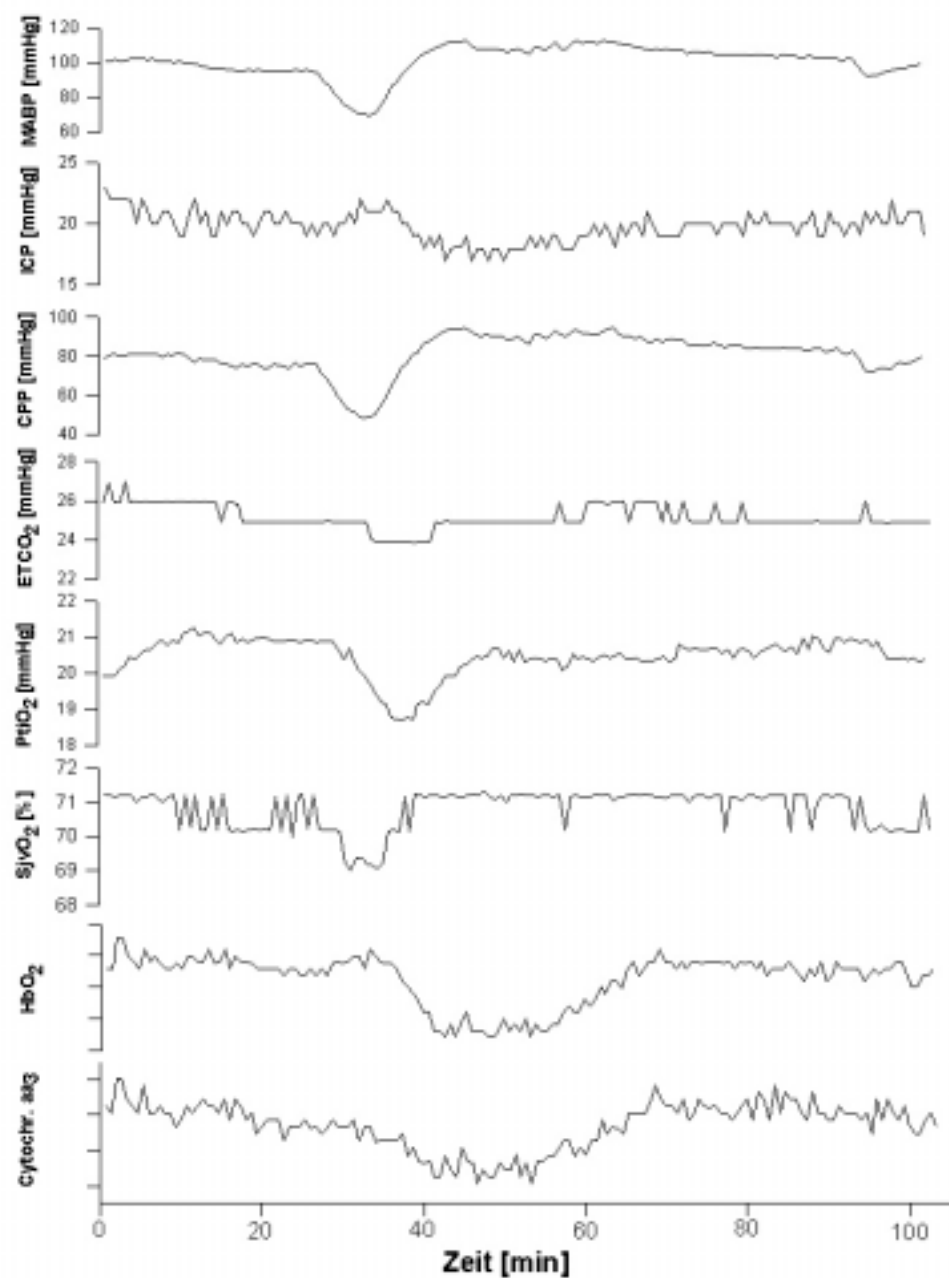


Abbildung 286: Bei diesem transienten Blutdruckabfall, welcher durch die Erhöhung der Katecholaminzufuhr behandelt wurde, kam es zu einer kurzzeitigen Verminderung der zerebralen Oxygenierung, welcher in diesem Beispiel durch alle Monitoringparameter dokumentiert wurde.

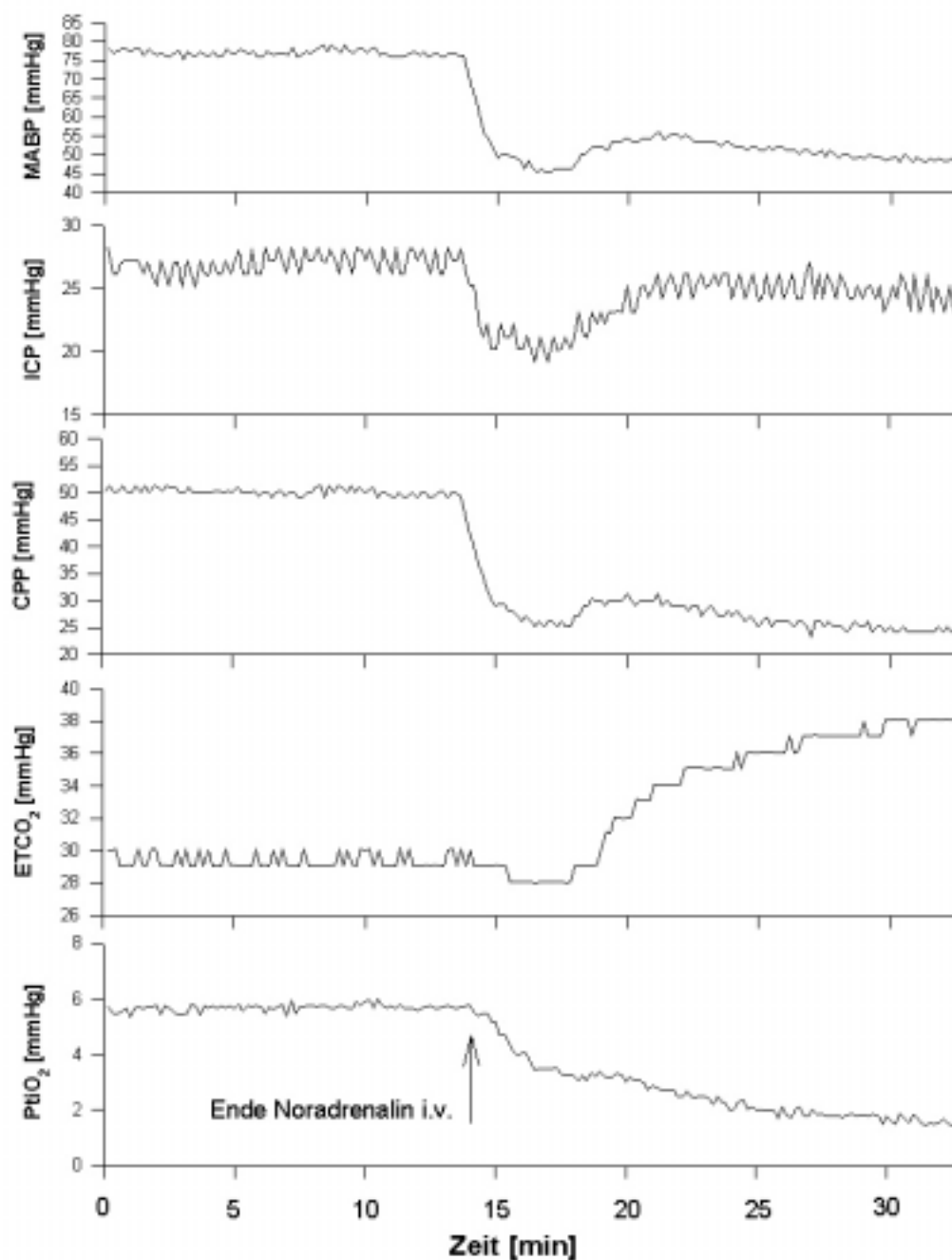


Abbildung 297: Zerebrale Einklemmung und Exitus letalis. Nach der Feststellung des Hirntods eines Patienten wurde die kreislaufunterstützende Therapie mit Noradrenalin beendet. Es kam zu einem prompten Blutdruckabfall und einem Absinken der zerebralen Oxygenierung auf ca. 2 mmHg PtIO₂.

5 DISKUSSION

5.1 Monitoring von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Das Monitoring von Patienten mit einem schwerem Schädel-Hirn-Trauma ist in den vergangenen Jahren einem großen Wandel unterzogen worden. Die zunehmenden Kenntnisse der Pathophysiologie sowie die Entwicklung neuer Technologien zur Überwachung von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma haben nahezu gleichzeitig eine enorme Weiterentwicklung erlebt. Die kontinuierliche Überwachung des ICP wurde vor mehr als 30 Jahren eingeführt (Lundberg et al., 1965) und gilt heute als eine Standardmaßnahme, ohne die eine adäquate Behandlung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht möglich ist (Miller et al., 1977; Marshall, et al., 1982; Miller, 1987; Unterberg et al., 1993). Die Ableitung des zerebralen Perfusionsdrucks aus intrakraniell Druck und Blutdruck ist eine wichtige Ergänzung, welche die individuelle Therapiesteuerung verbessert hat (Rosner et al., 1990; Fessler et al., 1993; Rosner et al., 1995). Darüber hinaus wurde durch die Identifikation der zerebralen Ischämie als Hauptursache des zerebralen Sekundärschadens das kontinuierliche Monitoring von weiteren zerebralen Parametern notwendig. Mit der Entwicklung der jugularvenösen Oxymetrie wurde erst vor wenigen Jahren eine Methoden verfügbar, mit der die zerebrale Sauerstoffversorgung *bedside* überwacht werden kann (Cruz, 1993; Unterberg et al., 1993; Robertson et al., 1995). Diese wurde mittlerweile ergänzt durch die intraparenchymatöse pO_2 -Messung im Hirngewebe, welche derzeit klinisch etabliert wird (Kiening et al., 1996; Dings et al., 1997). Die klinische Anwendung der nicht-invasiven Nah-Infrarot Spektroskopie des regionalen zerebralen Sauerstoffgehalts (rSO_2) wird ebenfalls derzeit erprobt.

Zusammen mit den auf einer modernen Intensivstation etablierten Monitoringparametern zur Hämodynamik und Beatmung ergibt sich hieraus eine beträchtliche Gesamtzahl von Größen und Meßwerten, so daß deren Interpretation

häufig schwierig ist. Eine schnelle Entscheidungsfindung bei der Therapie kritisch erkrankter Patienten wird durch die Vielzahl von Überwachungsparametern also häufig behindert. In einer Arbeit von Dasta, *et al.* über die Informationsverarbeitung auf modernen Intensivstationen wird postuliert, die technologische Entwicklung der letzten Jahre habe das „alte Problem“ des *data overload* zwar gelöst, dafür aber das „neue Problem“ des *processing overload*, also der Schwierigkeit der intellektuellen Verarbeitung aller Informationen, geschaffen (Dasta, 1990). In diesem Zusammenhang wurde ein computerunterstütztes Monitoring notwendig, welches den Informationswert der Meßdaten durch eine anschauliche, kompakte Darstellung erhöht. Nicht zuletzt ist die kontinuierliche Datensicherung, welche durch ein computergestütztes Monitoring ermöglicht wird, die Voraussetzung für eine wissenschaftliche Untersuchung pathophysiologischer Veränderungen nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma.

5.2 Methodik

5.2.1 Multimodales zerebrales Monitoring

Die ersten Berichte über das Konzept eines multimodalen zerebralen Monitoring gehen auf CHAN und Mitarbeiter zurück, welche die simultane Aufzeichnung der Parameter MAP, ICP, CPP, ETCO₂, SaO₂, rCBF und eines biparietalen EEG bei komatösen Patienten mit erhöhtem ICP beschrieben haben (Chan et al., 1993). Die erste technisch orientierte Darstellung eines multimodalen Monitoringsystems speziell für die Anwendung in der Neurochirurgie wurde 1991 von PIPER *et al.* publiziert (Piper et al., 1991). Hierbei handelte es sich um ein für heutige Verhältnisse einfaches und wenig flexibles Computersystem zur Datenregistrierung, welches nicht oder nur mit einem erheblichen Aufwand an veränderte Anforderungen angepaßt werden konnte. Dennoch stellt dieses System

eine wichtige Grundlage der Entwicklung des in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen Monitoringsystem dar. Das MCM-System war zum Zeitpunkt seiner Einführung das erste Datenerfassungssystem für die neurochirurgische Intensivstation, welches bis zu 32 Parameter simultan erfaßt, graphisch anzeigt, digital registriert und zudem on-line Analysen der Meßwerte ermöglicht. Ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung war die Gewährleistung einer schnellen und unkomplizierten Modifikation des Systems für variable Anwendungen.

Diese Ziele wurden erreicht (Bardt et al., 1998). Durch die modulare Struktur des verwendeten Programmiersystems konnten die einmal entwickelten Programmcodes wiederverwendet werden, was häufige Modifikationen des Datenerfassungssystems einfach möglich machte. Die Entwicklung des MCM war daher ein stetiger Prozeß, der die Erfahrung der klinischen Anwendung in die Software einfließen ließ. Dieser Entwicklungsprozeß hält auch heute noch an. Derjenige Programmteil beispielsweise, welcher die Datenerfassung für spezielle Untersuchungen im Forschungsmodus steuert, wird auch heute noch wiederholt überarbeitet und für neue Fragestellungen modifiziert. Auch die graphische Darstellung der Meßdaten wurde wiederholt verändert.

Im Trend der zunehmenden Vernetzung und Digitalisierung der Informationsverarbeitung auf der Intensivstation können zukünftige, digitale Konzepte des MCM die analoge Signalerfassung ablösen. Die bestehende Technologie des MCM kann dabei weiterhin verwendet werden. Diese Flexibilität des MCM-Systems hinsichtlich sich verändernder Anforderungen im Bereich von Hardware und Software gleichermaßen war zum Zeitpunkt seiner klinischen Einführung nach unserem Kenntnisstand einzigartig in der Neurochirurgie. Im Zuge der sich exponentiell entwickelnden Computertechnologie wird das hier

vorgestellte MCM-System von Maas und Piper mittlerweile als Grundlage für weitere Entwicklungen im Bereich des Monitorings von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma angesehen (Maas, 1998; Piper, 1998).

Die technische Sicherheit wurde bei dem hier beschriebenen System durch die Einhaltung geltender Richtlinien zur Anwendung von medizintechnischen Geräten an Patienten gewährleistet (Committee on Technology, 1994). Die Sicherheit wurde durch häufige Kontrollen überprüft. Sicherheitsmängel oder eine Gefährdung eines Patienten sind nicht aufgetreten. Die Zuverlässigkeit der Software konnte in den bislang etwa 7500 Stunden des Monitoring-Betriebs gezeigt werden. Dies ist vorwiegend auf die Qualität der Programmiersoftware LabVIEW und die sorgfältige Entwicklung der Monitoring-Software zurückzuführen. LabVIEW verfügt, wie alle kommerziellen Compiler, über Routinen zur Fehlersuche. Diese Funktionen kontrolliert die teilweise komplexen Programmbereiche auf redundante Objekte oder widersprüchliche Operationen. Ohne Elimination der von der Programmierumgebung gefundenen Fehler ist eine Compilierung des Programms nicht möglich. Dieses wurde in der Probephase vor der Aufstellung des Systems mehrere Wochen lang off-line getestet und dabei verschiedenen realitätsnahen Situationen, auch der Fehlbedienung, ausgesetzt. Die Datenerfassung wurde, einmal initiiert, auch bei konkurrierenden Eingabegeräten, bei gleichzeitig mehrfachem Betrieb des Programms sowie vielfältigen anderen potentiell kritischen Situationen nicht beeinträchtigt.

Die Dauer des multimodalen Monitoring war bei den Patienten interindividuell sehr unterschiedlich. Der Anteil des MCM an der Gesamtdauer des Aufenthalts auf der Intensivstation hat im Durchschnitt etwa 30% betragen. Es ist unumstritten, daß die Patienten besonders in der Frühphase nach dem Trauma durch sekundäre

zerebrale Schäden besonders gefährdet sind (Chesnut et al., 1993). Daher ist ein umfangreiches zerebrales Monitoring in diesem Zeitraum von großer Bedeutung. Da das MCM erst beendet wurde, wenn die Patienten keine intrakranielle Druckerhöhung mehr hatten und hämodynamisch stabil waren, kann die Dauer des MCM als Indikator für die Dauer der kritischen Phase nach dem Trauma interpretiert werden. Die Dauer dieser kritischen Phase von 5 Tagen im Mittel bis zu 9 Tagen bei einzelnen Patienten ist mit den Zahlen anderer Untersucher gut vergleichbar (Marmarou et al., 1991; Unterberg, Kiening et al., 1993).

Eine Untersuchung von Goins et al. (Goins, 1991) bei 258 Patienten, die nach Unfällen mit einem Abdominaltrauma auf einer Intensivstation behandelt wurden, ergab bei nur 3% der Patienten eine Behandlungsdauer von mehr als 30 Tagen. Bei unseren Patienten hatten immerhin 20% eine Aufenthaltsdauer von 30 oder mehr Tagen auf der Intensivstation. Dies ist die fast siebenfache Anzahl von „Langliegern“ im Vergleich zu dem Kollektiv von Goins. Diese Zahlen belegen auch anhand der Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation, daß es sich bei dem schweren Schädel-Hirn-Trauma um ein besonders schweres Krankheitsbild handelt.

5.2.2 Überwachung der zerebralen Oxygenierung – Methodenvergleich

5.2.2.1 Sauerstoffsättigung in der V.jugularis interna ($SjvO_2$)

Die Messung der $SjvO_2$ ist eine etablierte Methode zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung (Cruz, 1993; Cruz, 1993; Robertson, 1993; Unterberg et al., 1993; Robertson et al., 1995; Schneider et al., 1995; Unterberg et al., 1995). In der hier vorliegenden Arbeit wurde die $SjvO_2$ als Referenz zur Untersuchung der neueren Verfahren verwendet.

Die in den für die Vergleichsmessungen ausgewählten Episoden *erhobene „time of good data quality“* von annähernd 80% liegt weit über den Erfahrungen beim

kontinuierlichen Monitoring und den in der Literatur genannten Größen (Sheinberg et al., 1990; Dearden et al., 1993; Kiening et al., 1996). Nach eigenen Erfahrungen ist die $SjvO_2$ in etwa 50% der Monitoringzeit durch Artefakte gestört und damit nur bedingt zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung geeignet.

Wenn die $SjvO_2$ unter 50% absinkt, so muß dieser Wert durch eine Kalibration des Meßsystems validiert werden. Dieser Vorgang ist zeitaufwendig und die Dauer einer einzelnen zerebralen hypoxischen Episode kann, wie die gleichzeitige Messung des $PtiO_2$ belegt, kürzer sein als der Ausschluß eines Artefaktes in der $SjvO_2$ in Anspruch nimmt. Schließlich ist die $SjvO_2$ ein globaler Parameter, mit dem lokale oder regionale Störungen der zerebralen Sauerstoffversorgung nicht erfaßt werden können, sondern nur globale Veränderungen der zerebralen Sauerstoffextraktion gemessen werden.

Daß die Sauerstoffversorgung gerade im traumatisierten Gehirn jedoch regional sehr unterschiedlich ist, zeigen die Untersuchungen von SARRAFZADEH, *et al.* (Sarrafzadeh et al., 1998) und von KIENING, *et al.* (Kiening et al., 1996). Bei diesen Untersuchungen, welche auch mit dem multimodalen zerebralen Monitoring durchgeführt wurden, zeigten sich signifikante Unterschiede bei simultaner Messung des $PtiO_2$ in der Nähe von Kontusionen und in bildmorphologisch normalen Arealen der Substantia alba.

5.2.2.2 Hirngewebe-Sauerstoffpartialdruck ($PtiO_2$)

Das Monitoring des $PtiO_2$ kann „*bedside*“ durchgeführt werden, ist minimal invasiv für den Patienten, liefert kontinuierliche Messungen mit einer hohen Langzeitstabilität sowie reproduzierbaren Ergebnisse. Diese Eigenschaften machen diese Methode in geradezu idealer Weise zum Einsatz bei Patienten mit schwerem

Schädel-Hirn-Trauma geeignet. Zudem hat diese Methode eine vergleichsweise zufriedenstellende Datenqualität, die mit über 90% „*time of good data quality*“ allen anderen eingesetzten Verfahren überlegen ist. Aufgrund dieser Ergebnisse hat sich das PtiO₂-Monitoring in unserer Klinik gegenwärtig als Standardverfahren zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma etabliert.

Komplikationen sind bei unseren Patienten durch die PtiO₂-Messung nicht aufgetreten. DINGS, *et al.*, fanden bei Ratten Mikroblutungen entlang des Insertionskanals (Dings et al., 1998). Beim Menschen wurden diese Mikroblutungen *post mortem* noch nicht gezeigt. Der klinische Stellenwert dieser Hämorrhagien bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma ist nicht bekannt. Bei unseren Patienten, bei denen die Sonden relativ spät – im Mittel einen Tag nach dem Trauma - auf der Intensivstation gelegt wurden, kam es zu keinen Komplikationen durch Blutungen. Eventuell vorliegende Gerinnungsstörungen waren bei allen Patienten vor Insertion der PtiO₂-Katheter korrigiert worden. Infektionen und Wundheilungsstörungen wurden bei der Anwendung der Titanbolzen zur Insertion und Fixierung der Sonden nicht gesehen.

Ein möglicher Kritikpunkt der Methode ist das geringe Meßareal von weniger als 20 mm². Es ist nicht hinreichend bekannt, inwiefern die Messung des pO₂ an der Grenzfläche des Hirngewebes zur Clark-Elektrode repräsentativ für ein größeres Gewebeareal ist. Vergleichsmessungen des PtiO₂ mit der S_{jv}O₂ sollten einen Hinweis auf die Relation von lokaler gegenüber globaler Messung der zerebralen Oxygenierung ergeben. Aus den Regressionsanalysen von KIENING, *et al.*, ergibt sich keine signifikante Korrelation beider Parameter im normalen Monitoringverlauf, jedoch eine signifikante Korrelation in Phasen kritisch erniedrigter zerebraler

Sauerstoffversorgung (Kiening et al., 1996). Diese Daten deuten darauf hin, daß unter kritischen Bedingungen die Messung der *regionalen* Sauerstoffversorgung im Gehirn von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma ein mindestens ebenso guter Indikator für eine drohende zerebrale Ischämie ist, wie die Überwachung der *globalen* zerebralen Oxygenierung. Die Daten belegen, daß ein Abfall der globalen Oxygenierung (SjvO₂) immer auch mit einem verringerten PtiO₂ verbunden war, daß hypoxische Werte des lokalen PtiO₂ jedoch nicht immer durch die SjvO₂ reflektiert wurden.

Ergänzende Untersuchungen von SARRAFZADEH, *et al.*, haben die regionalen Unterschiede des pO₂ in verschiedenen Hirnarealen verdeutlicht, auf die hier erneut hingewiesen werden soll (Sarrafzadeh et al., 1998). In der zitierten Arbeit wurden Messungen des PtiO₂ in Kontusionen, in der Nähe von Kontusionen und in bildmorphologisch nicht geschädigten Arealen verglichen. Hierbei ergaben sich Hinweise darauf, daß der pO₂ im Hirngewebe in der Nähe von Kontusionen, also perifokal, bereits kritisch verringert sein kann, wenn in anderen Arealen der Weißen Substanz noch normale Sauerstoffdruckwerte gemessen werden.

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, daß sich durch die Messung des lokalen PtiO₂ die Möglichkeit ergibt, spezifisch das besonders gefährdete Hirngewebe, z.B. in der Nähe von Kontusionsblutungen, vor den Folgen einer zerebralen Ischämie zu schützen. Die Voraussetzung hierfür ist die genaue Kenntnis der intrakraniellen Pathologie, um die Sonden entsprechend plazieren zu können. Zu diesem Zweck hat sich in der Regel eine computertomographische Kontrolluntersuchung 12 Stunden nach dem Trauma bewährt, da sich hier das Bild intrazerebraler Kontusionsblutungen meist deutlicher darstellt.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen KIENING, *et al.*, die prospektiv bifrontal den PtiO₂ bei Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma erfaßt haben (Kiening et al., 1996). Auch diese Untersuchung zeigte signifikante Unterschiede des regionalen Hirngewebe-Sauerstoffpartialdrucks in Abhängigkeit von Kontusionsblutungen.

In der Praxis bestehen bei der Insertion der pO₂-Katheter vor allem aufgrund funktionell relevanter kortikaler Areale vielfältige Einschränkungen. Daher wurden die in dieser Arbeit präsentierten Sonden lediglich in den Frontallappen und nicht nach präzentral inseriert.

Mögliche Nachteile der invasiven PtiO₂-Messung ergeben sich hinsichtlich einer generellen klinischen Anwendung des Verfahrens. Da intrakranielle Blutungen als Komplikation der Sondeninsertion grundsätzlich nicht ausgeschlossen sind, sollte diese Methode nur in einer Klinik angewandt werden, in der gegebenenfalls eine neurochirurgische Intervention gewährleistet ist. Darüber hinaus bestehen Einschränkungen hinsichtlich des Zeitpunkts der ersten verfügbaren PtiO₂-Messungen bei den Patienten. Für die intrazerebrale Platzierung der Sonden müssen geeignete Bedingungen hinsichtlich Asepsis und Operationsbesteck herrschen, die nur im Operationssaal oder auf einer speziell ausgestatteten Intensivstation gegeben sind.

Das Monitoring der zerebralen Oxygenierung ist auch mit einer pO₂-Sonde in der Initialphase nach dem Trauma, in welcher die Patienten durch Hypotension und globale Hypoxie besonders gefährdet sind eine zerebrale Ischämie zu erleiden, nicht möglich. Die Vermeidung von Hypoxie und Hypotension, den Hauptursachen der

zerebralen Ischämie in der Frühphase nach dem Trauma (Chesnut, Marshall et al. 1993), muß daher auch ohne zerebrales Monitoring unbedingt angestrebt werden.

5.2.2.3 *Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)*

Die NIRS hat sich als Methode zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung bei den hier untersuchten Patienten nicht bewährt. Die wesentlichen Gründe hierfür waren die häufigen technischen Störungen und Systemausfälle und die hieraus resultierende mangelhafte Datenqualität, sowie die ungenügende Sensitivität des Verfahrens zur Identifikation potentiell bedrohlicher zerebraler Hypoxien.

Die technischen Störungen waren im wesentlichen auf folgende Probleme zurückzuführen:

- mangelhafte Fixierung der Optoden auf der Haut der Patienten
- Störung des Signals durch einen Film aus Fett und Schweiß, sowie durch Kopfbehaarung
- Bruch der Lichtleiter oder Optoden bei sachgemäßen Gebrauch
- mangelhafte Signalqualität ohne erkennbare Ursache.

Aufgrund der Häufigkeit dieser Störungen konnten verwertbare Daten in nur außerordentlich wenigen Episoden aufgezeichnet werden. Die Datenqualität im Routine-Monitoring war betrug unter 5%. Bei entsprechendem Aufwand konnten bei einzelnen Patienten Daten generiert werden, anhand derer die in dieser Arbeit dargestellten Vergleichsmessungen durchgeführt wurden. Die „time of good data quality“ der rSO₂ von 51,5% in dieser Untersuchung ist daher nur bedingt repräsentativ.

Auch bei optimaler Funktion der NIRS konnte eine Verschlechterung der zerebralen Oxygenierung, welche sich sowohl beim PtiO₂ als auch der S_{ijv}O₂ zeigte, **nicht** erfaßt

werden. Besonders dramatisch sind die Episoden zu bewerten, in denen die zerebrale Oxygenierung kritisch abfiel und die Patienten eine zerebrale Hypoxie erlitten hatten. Diese kritischen Episoden hätten bei einem Monitoring ausschließlich mit der NIRS nicht erkannt werden können.

Klinische Untersuchungen mit dieser Methode zeigten bislang nur uneinheitliche Resultate hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Aussagekraft (Delpy et al., 1987; Harris et al., 1993; Kurth et al., 1993). Die meisten Studien wurden bei Kindern und Säuglingen durchgeführt, bei denen die Überwachung der zerebralen Oxygenierung erwünscht war, die jedoch kein Schädel-Hirn-Trauma hatten. Auffällig ist, daß in diesen klinischen Arbeiten überwiegend einzelne Episoden präsentiert werden, eine systematische Untersuchung der Methode ist nicht erfolgt.

Aufgrund unserer Erfahrungen erscheinen die Ergebnisse der oben erwähnten Studien plausibel. Für die Anwendung in der Pädiatrie ist die NIRS aufgrund ihrer Nichtinvasivität besonders vielversprechend. Möglicherweise ist die Messung der zerebralen Oxygenierung mit Licht bei Kindern durch die Fontallen oder durch eine dünnere Schädelkalotte technisch einfacher als bei Erwachsenen.

Eine Untersuchung von KIRKPATRICK, et al. ist derzeit die einzige bei neurochirurgischen Patienten, die einen Autor zu einer optimistischen Prognose hinsichtlich der Eignung der NIRS zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung veranlaßt hat (Kirkpatrick, Smielewski et al. 1995). Einschränkend bei dieser Untersuchung ist, daß bei den 15 Patienten dieser Studie die Datenqualität der NIRS nicht untersucht wurde, sondern ebenfalls lediglich einzelne Episoden mit unterschiedlicher zerebraler Oxygenierung demonstriert werden.

Generell besteht jedoch Veranlassung dazu, diese nicht-invasive Technologie weiter zu entwickeln. Hierzu sind jedoch noch zahlreiche methodische Verbesserungen notwendig. Diese betreffen unter anderem die Konstruktion der Optoden und deren Fixierung auf der Kopfhaut. Das Meßvolumen der Optoden wurde bislang in Computermodellen anhand der *Monte-Carlo-Methode* näherungsweise bestimmt (Hiraoka et al., 1993). Der Strahlengang durch die Haut, das subkutane Gewebe, die Galea, den Knochen, die Hirnhäute, das Hirngewebe und die Blutgefäße in allen genannten Kompartimenten läßt sich mit dieser Wahrscheinlichkeitsberechnung bei definierten Punkten des Lichteintritts und der Detektorposition relativ abschätzen. Jedoch alleine die veränderlichen Positionen der Optoden auf der Stirnhaut der Patienten machen diese Berechnungen nahezu wertlos. Hinzu kommen zahlreiche bereits genannte Störfaktoren, die im klinischen Alltag unvermeidlich sind aber die Funktion der NIRS erheblich beeinträchtigen.

Da die Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma unter Analgosedierung behandelt werden, ist jedoch auch eine semi-invasive Anwendung der NIRS denkbar. Vorstellbar wäre eine Fixierung der Optoden nicht auf der Kopfhaut, sondern mit perkutanen Schrauben an definierten Punkten der Kalotte. Der Vorteil dieser Applikation wäre eine konstante Position der Optoden mit gleichbleibendem Meßvolumen, sowie die Ausschaltung von Streulicht und mangelhaftem Hautkontakt. Ferner würde der Strahlengang um die stark durchblutete Kopfhaut verringert, so daß die Qualität der Messungen sich auch in dieser Hinsicht verbessern lassen könnte.

5.3 Spezielle Untersuchungen

Obwohl das MCM-System mittlerweile als eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Therapie von Patienten mit schwerem SHT verwendet wird, ist es vorwiegend zu Forschungszwecken eingesetzt worden. Verschiedene Aspekte der Pathophysiologie des schweren Schädel-Hirn-Traumas wurden prospektiv untersucht.

5.3.1 Kritischer hypoxischer Grenzwert des Hirngewebe- pO_2

In Untersuchungen an gesunden Tieren wurde ein Hirngewebe- PO_2 in der Weißen Substanz von 25-30 mmHg gefunden (Maas et al., 1993). Vergleichbare Daten über Normalwerte bei Menschen sind derzeit noch nicht publiziert. In einer Untersuchung von Meixensberger, et al., war bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma ohne erhöhten ICP oder erniedrigten CPP der $PtiO_2$ ebenfalls zwischen 25 und 30 mmHg (Meixensberger et al., 1993). Eine kritische hypoxische Grenze für den $PtiO_2$ wurde jedoch bislang noch nicht bestimmt. In einer Arbeit von Van Santbrink, et al., (vanSantbrink et al., 1994) wurde bei 22 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma der $PtiO_2$ untersucht. Bei 6 Patienten wurden $PtiO_2$ -Werte von 5 mmHg und weniger registriert. 5 von diesen Patienten starben oder blieben vegetativ.

Die hier vorliegende Untersuchung diente der Ermittlung eines kritischen hypoxischen Grenzwertes für die Anwendung im klinischen Alltag. Die Verwendung der $SjvO_2$ als Referenz für einen $PtiO_2$ im hypoxischen Bereich ist nicht ideal, da die $SjvO_2$ als globaler Parameter die lokalen Verhältnisse im Hirngewebe nur eingeschränkt widerspiegeln kann. Darüber hinaus bestehen auch interindividuelle Unterschiede bei der $SjvO_2$ (Dearden et al., 1993). Diese können für

die weite Spannbreite des kritischen PtiO₂ von 3-12 mmHg bei unseren Patienten verantwortlich sein. Der entscheidende Vorteil der SjvO₂ ist die Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung, was für einen Vergleich mit dem PtiO₂ unbedingte Voraussetzung ist.

Für den klinischen Gebrauch wurde die kritische hypoxische Grenze des PtiO₂ für **10 mmHg** festgelegt. Sinkt der PtiO₂ auf 10 mmHg oder darunter, so sollte eine aggressive Therapie der möglichen Ursachen erfolgen, beispielsweise durch die Anhebung des CPP.

5.3.2 Zerebrale Oxygenierung und zerebraler Perfusionsdruck

Die Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks ist das wesentliche therapeutische Ziel bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Eisenberg et al., 1988). Diese Auffassung hat sich mittlerweile dahingehend relativiert, als daß aufgrund der Erkenntnisse über den zerebralen Sekundärschaden seit einigen Jahren die Behandlung des zerebralen Perfusionsdrucks mehr in den Mittelpunkt gerückt ist (Rosner et al., 1995). Das Ziel ist heute vielmehr die Optimierung der zerebralen Durchblutung zur Gewährleistung einer ausreichenden zerebralen Sauerstoffversorgung (Chan et al., 1992).

Die Diskussion um die optimale Höhe des zerebralen Perfusionsdrucks hält an. Während manche Autoren einen zerebralen Perfusionsdruck von 70 mmHg oder mehr befürworten (McGraw, 1989; Chan et al., 1992), zeigen die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung, daß ein zerebraler Perfusionsdruck von mehr als 60 mmHg bei fast allen Patienten keine Verbesserung der zerebralen Oxygenierung zur Folge hat (Unterberg et al., 1995; Unterberg et al., 1997). Nicht ohne Bedeutung

sind jedoch die interindividuellen Unterschiede des „optimalen CPP“ zwischen den Patienten. Während bei den meisten Patienten ein CPP von 60 mmHg ausreichend war, war der $Pt\dot{O}_2$ bei wenigen Patienten noch im kritischen, hypoxischen Bereich. Die Zielgröße von 60 mmHg für den CPP kann daher nur als ein grober Anhalt dienen. ZHUANG, *et al.*, haben anhand der $SjvO_2$ auf das Risiko einer zerebralen Ischämie trotz eines CPP über 70 mmHg hingewiesen (Zhuang et al., 1992). Die Überwachung der zerebralen Oxygenierung ist daher zur Feststellung des individuell erforderlichen CPP bei allen Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, wenn möglich, indiziert.

Die Bestimmung des „optimalen“, also zur adäquaten Hirndurchblutung ausreichenden CPP ist von großer Bedeutung, da zur seiner Behandlung Maßnahmen wie die hochdosierte Verabreichung von Katecholaminen und die intermittierende Verabreichung von Volumen- und Blutprodukten über mehrere Tage notwendig sind. Diese Maßnahmen sind potentiell mit Nebenwirkungen wie kardialen Arrhythmien, gastroduodenalen Ulcera, gastrointestinalen Ischämien im Splanchnikusstromgebiet und anaphylaktischen Reaktionen verbunden. Die Verabreichung von Blutprodukten ist mit einem nicht unerheblichen Infektionsrisiko verbunden. Daher ist das Erreichen eines individuell optimalen CPP zur suffizienten zerebralen Oxygenierung durch eine möglichst wenig aggressive Therapie anzustreben.

5.3.3 Mannitol

Die Anwendung von Mannitol zur Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks ist bei neurochirurgischen Patienten eine Routinemaßnahme. Die Wirkung von Mannitol wird im wesentlichen zwei verschiedenen Mechanismen zugeschrieben.

Zunächst führt die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Bluts zu einem Anstieg des zerebralen Blutfluß (CBF), welcher eine kompensatorische zerebrale Vasokonstriktion hervorruft. Dieser Effekt wird für die initiale, schnelle Senkung des ICP durch Mannitol verantwortlich gemacht (Muizelaar et al., 1983; Muizelaar et al., 1984). Die anhaltende Senkung des ICP 30 Minuten bis zu 6 Stunden nach der Gabe von Mannitol wird auf den erhöhten osmotischen Gradienten zwischen Blutplasma und Parenchymzellen zurückgeführt (Freshman et al., 1993; Berger et al., 1995).

Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen die hinlänglich bekannten Eigenschaften von Mannitol. Der Effekt von Mannitol auf den ICP ist besonders ausgeprägt, wenn der CPP zum Zeitpunkt der Infusion unter 70 mmHg (Rosner et al., 1987) und der ICP über 20 mmHg ist (Takagi et al., 1983; Rosner et al., 1987). Wenn bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten der initiale ICP nur $15 (\pm 1)$ mmHg war und der initiale CPP $76 (\pm 2)$ mmHg war, dann hatte die Verbreichung von Mannitol keinen signifikanten Effekt auf einen der beiden Parameter. Ein Ausgangs-ICP von $23 (\pm 1)$ mmHg und Ausgangs-CPP von $68 (\pm 2)$ mmHg führten dagegen zu einer Reduktion des ICP von 30% eine Stunde nach Infusion und zu einer Verbesserung des CPP auf $80 (\pm 3)$ mmHg zwei Stunden nach Infusion.

GAAB, *et al.*, haben ebenfalls eine maximale Reduktion des ICP um 30% innerhalb von 69 Minuten nach der Gabe von Mannitol beschrieben (Gaab, et al. 1990).

Das zentrale Ergebnis dieser Untersuchung ist jedoch der Einfluß von Mannitol auf die zerebrale Oxygenierung. Weder bei einem niedrigen initialen ICP (< 20 mmHg), noch bei einem erhöhten intrakraniellen Druck (> 20 mmHg) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der zerebralen Oxygenierung. Weder der $PtIO_2$ noch die $SjvO_2$ zeigten nach der Infusion von Mannitol eine signifikante Änderung, obwohl, wie bereits oben beschrieben, der ICP sich in der Gruppe mit zunächst über 20 mmHg erhöhtem intrakraniellen Druck signifikant verringerte. Dieses Ergebnis ist im Zusammenhang mit dem in der vorliegenden Arbeit dargestellten, engen Verhältnis des $PtIO_2$ mit dem CPP zu sehen. Es muß daher davon ausgegangen werden, daß der CPP zum Zeitpunkt der Mannitol-Infusion bereits ausreichend für einen adäquaten $PtIO_2$ war, und daher – wie auch bei der Anhebung des MAP – von einer weiteren Verbesserung des CPP kein zusätzlicher Nutzen für die zerebrale Oxygenierung erzielt werden konnte.

Von diesen Daten kann nicht geschlossen werden, daß Mannitol generell keinen Nutzen für die zerebrale Oxygenierung bringt. Bei einem deutlich erhöhten intrakraniellen Druck, z.B. >40 mmHg, ist eine Verbesserung der zerebralen Oxygenierung durch Mannitol-Infusion wahrscheinlich, da der Perfusionsdruck zu diesem Zeitpunkt meistens kleiner als 60 mmHg ist.

Hinsichtlich der möglichen Wirkungsweise von Mannitol favorisieren diese Ergebnisse seinen Effekt auf die Rheologie des Bluts als Hauptursache der Reduktion des intrakraniellen Drucks. Wenn die Wirkung von Mannitol nicht auf

einer zerebralen Vasokonstriktion, sondern überwiegend auf einer Dehydratation des Hirngewebes beruhen würde, sollte ein günstigerer Effekt auf die zerebrale Sauerstoffversorgung und damit eine Anhebung des P_{tiO_2} zu erwarten sein.

Schließlich bleibt Mannitol eine zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks wichtige Substanz. Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch deutlich, daß die Behandlung des intrakraniellen Drucks alleine eine zerebrale Ischämie nicht verhindern kann.

5.3.4 Hyperventilation

Die Hyperventilation ist eine etablierte Methode zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Da ihre Wirkung auf einer arteriellen Hypokapnie mit zerebraler Vasokonstriktion beruht, umkreist die wissenschaftlich Diskussion seit längerem den potentiell negativen Effekt der Hyperventilation auf die zerebrale Durchblutung. Muizelaar, et al., haben in einer prospektiven, randomisierten Studie gezeigt, daß die prophylaktische Hyperventilation von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma bis zu einem $PaCO_2$ von 25 mmHg zu einer signifikanten Verschlechterung des neurologischen Outcomes führt (Muizelaar, Marmarou et al. 1991). Von der prophylaktischen Hyperventilation von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma ist man seither abgekehrt. In einer anderen klinischen Untersuchung wurde die Hypokapnie als eine der Hauptursachen für Desaturationsepisoden der $SjvO_2$ identifiziert (Sheinberg et al., 1990).

Während diese Studien nur indirekt den negativen Effekt der Hyperventilation auf die zerebrale Sauerstoffversorgung zeigen konnten, belegen die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung direkt den potentiell schädigenden Einfluß der

Hypokapnie auf den Hirngewebe-PO₂. Die Hyperventilation führte bei unseren Patienten zu einer signifikanten Erhöhung des CPP. Es ist besonders bemerkenswert, daß diese nominelle Verbesserung nicht mit einer tatsächlichen Zunahme der zerebralen Perfusion verbunden gewesen sein kann, da der PtiO₂ gleichzeitig bis in kritische hypoxische Bereich abgesunken ist. Diese Daten zeigen die Limitation eines nur von der Höhe des CPP gesteuerten Therapieregimes. Die Anwendung der Hyperventilation sollte daher – wenn möglich – unter kontinuierlichem Monitoring des Hirngewebe-PO₂ erfolgen.

5.3.5 Oberkörperlagerung

Als eine einfache und effektive Maßnahme zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks ist die Oberkörperhochlagerung in einem Winkel zwischen 15° bis 30° etabliert. Die Autoren, die einen hohen CPP als Hauptziel der Therapie ansehen, befürworten jedoch eine Flachlagerung der Patienten, weil diese mit einem höheren Perfusionsdruck verbunden ist (Rosner et al., 1986). In einer Untersuchung von Schneider, et al., konnte ein Einfluß der Oberkörperlagerung auf die globale zerebrovenöse Sauerstoffsättigung jedoch nicht gezeigt werden (Schneider et al., 1993).

Die hier demonstrierten Daten bestätigen dieses Ergebnis für den PtiO₂ als Indikator für die lokale zerebrale Sauerstoffversorgung. Die Flachlagerung der Patienten führte zu einem signifikanten Anstieg des ICP, brachte jedoch keinen Nutzen für die zerebrale Oxygenierung. Es bleibt anzunehmen, daß dieses Ergebnis darauf beruht, daß der zerebrale Perfusionsdruck bereits vor der Flachlagerung über 60 mmHg erhöht war. Eine Verbesserung des PtiO₂ unter diesen Bedingungen konnte auch in den anderen, oben beschriebenen Untersuchungen nicht demonstriert werden.

5.4 Inzidenz von zerebralen hypoxischen Episoden

Die Inzidenz von zerebralen hypoxischen Episoden, die durch das lokale PtiO₂ Monitoring festgestellt wurden, war deutlich höher, als die in der Literatur beschriebene Häufigkeit von globalen Desaturationsepisoden in der S_{ijv}O₂. Gopinath, et al., fanden bei 116 prospektiv untersuchten Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma eine oder mehrere Desaturationsepisoden (S_{ijv}O₂ unter 50% für mehr als 15 Minuten) in nur 40% der Fälle, die mittlere Dauer der kritischen Episoden war 1,2 Stunden (Gopinath et al., 1994). Bei den hier vorgestellten Patienten wurden anhand des PtiO₂ im Mittel 9 zerebrale hypoxische Episoden mit einer mittleren Gesamtdauer von etwa 11 Stunden festgestellt. Es ist ein bemerkenswertes Ergebnis, daß über 25% der hypoxischen Episoden kürzer als 10 Minuten waren – diese Ereignisse wären mit der S_{ijv}O₂ *a priori* nicht erfaßt worden.

Monitoringbeginn war im Mittel 1,7 Tage nach dem Trauma. Dieser relativ späte Start des PtiO₂-Monitoring ergibt sich aus der Tatsache, daß einige Patienten zunächst niedrige ICP-Werte hatten und keiner spezifischen Behandlung des intrakraniellen Drucks bedurften. Bei ansteigenden ICP-Werten, also einer Verschlechterung der Situation, wurde das Monitoring der zerebralen Oxygenierung notwendig. Obwohl bereits in der Frühphase nach dem Trauma Hypotension und Hypoxie mit größter Sorgfalt vermieden wurden, könnte die kontinuierliche Überwachung der zerebralen Oxygenierung in der „Reanimationsphase“ bereits eine wertvolle Kontrolle der Therapie darstellen.

5.5 Ursachen der zerebralen hypoxischen Episoden

Etwa 50% der Episoden mit kritisch erniedrigtem PtiO₂ traten auf, während der ICP kleiner als 20 mmHg war. Mehr noch, die Inzidenz zerebraler hypoxischer

Ereignisse war bei ICP-Werte unter 10 mmHg ebenso hoch, wie bei ICP-Werten über 40 mmHg.

Die Ergebnisse der Korrelation von PtO_2 und CPP sind ebenso überraschend. Erwartungsgemäß stieg die Inzidenz der hypoxischen PtO_2 -Werte stark an, wenn der CPP unter 50 mmHg fiel. Über 80% der Gesamtheit aller zerebralen hypoxischen Episoden wurden jedoch registriert, wenn der CPP größer als 60 mmHg war. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, daß die Inzidenz der zerebralen Hypoxie nicht abfiel, wenn der CPP über 70 mmHg war. Diese Beobachtung ist kongruent zu den von Unterberg, et al., publizierten Daten, nach denen eine Anhebung des CPP von 60 auf 70 mmHg keine Verbesserung der zerebralen Oxygenierung erbrachte (Unterberg et al., 1997).

Aus den vorliegenden Daten läßt sich ableiten, daß der PtO_2 häufig kritisch verringert war, obwohl der ICP niedrig war und der CPP nach gängiger Auffassung suffizient war. Es bleibt unklar, ob die zerebrale Oxygenierung eingeschränkt war, obwohl der ICP niedrig war, oder weil der ICP durch moderate Hyperventilation behandelt wurde, und es zu einer signifikanten zerebralen Vasokonstriktion gekommen war. Eine weitere mögliche Ursachen ist der Einsatz von Vasopressoren zur Kreislauftherapie. Der mögliche negative Effekt einer zerebralen Vasokonstriktion der Katecholamine wird gegenwärtig wissenschaftlich untersucht. Ein weiterer Aspekt, der die Interpretation dieser Ergebnisse ergänzt, ist der zeitliche Verlauf der Monitoring-Parameter. Ein kurzzeitiger ICP-Anstieg oder CPP-Abfall wurde konsequent und schnell behandelt. Die zerebrale Oxygenierung erholte sich jedoch sehr viel langsamer und erreichte erst verzögert die ursprünglichen Werte. Ein extremes Beispiel hierfür ist die langsame Erholung des PtO_2 bei einem Patienten mit Herzstillstand, der schnell und erfolgreich reanimiert worden war.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiterhin, daß in nur 10% der Zeit, in der die Patienten hyperventiliert wurden, eine zerebrale Hypoxie aufgetreten war. Mehr noch, die Inzidenz der zerebralen hypoxischen Episoden hat nicht abgenommen, wenn die Patienten Normoventiliert waren. Schließlich waren jedoch etwa 50% aller zerebralen hypoxischen Ereignisse mit gleichzeitiger, moderater Hyperventilation assoziiert. Der Effekt der moderaten Hyperventilation sollte daher – wenn möglich – unter kontinuierlicher Überwachung der zerebralen Oxygenierung kontrolliert werden.

5.6 Einfluß der zerebralen Hypoxie auf das neurologische Outcome

Eine Reihe von Faktoren wurden identifiziert, die das neurologischen Outcome von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma beeinflussen. Diese sind z.B. das Alter, der initiale GCS, die intrakranielle Pathologie, verringerter zerebraler Blutfluss, systemische Hypotension und ein verminderter zerebraler Perfusionsdruck (Langfitt et al., 1977; Marshall et al., 1979; Alberico et al., 1987; Born, 1988; Gennarelli et al., 1989; Marmarou et al., 1991; Schalen et al., 1991; Vollmer et al., 1991; Chesnut et al., 1993; Robertson, 1993). Bei den meisten der Patienten, die an den Folgen eines schweren Schädel-Hirn-Traumas verstorben waren, wurden post mortem Zeichen einer zerebralen Ischämie gefunden (Graham et al., 1978; Graham et al., 1989). Seit das kontinuierliche Monitoring der zerebralen Oxygenierung möglich ist, kann der Einfluß der zerebralen Ischämie/Hypoxie auf das neurologische Outcome direkt untersucht werden.

Die Erhebung des neurologischen Outcomes anhand von Skalen ist oft nicht eindeutig möglich und unterliegt dem Risiko einer interindividuellen Verzerrung bei mehreren Untersuchern (Maas et al., 1983). In der vorliegenden Arbeit wurde

das Outcome aller Patienten von nur einem Untersucher festgestellt, um diesen Effekt zu minimieren. Die Anwendung der Glasgow Outcome Scale zur Erfassung des neurologischen Outcomes von Patienten nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma ist etabliert.

Die Untersuchung des Outcome zeigte bei den Patienten eine dramatische Verbesserung während der ersten 6 Monate nach dem Trauma. Zum Zeitpunkt der Verlegung waren noch 65% der Patienten schwer behindert oder vegetativ. Alle Patienten wurden in Kliniken mit der Möglichkeit zur Früh-Rehabilitation verlegt. Nach einem Jahr waren nur noch 14% aller Patienten schwer behindert oder in vegetativem Zustand. Insgesamt hatten $\frac{3}{4}$ aller Patienten mit zuvor ungünstigem Outcome ein günstiges Outcome erzielt (keine oder nur leichte Behinderung). Die Mortalität von 30% stieg nach drei Monaten nach dem Trauma nicht weiter an.

Diese Daten sind weitgehend kongruent zu den Untersuchungen, die anhand der Traumatic Coma Data Bank angestellt wurden. CHOI, et al., haben den zeitlichen Verlauf der neurologischen Erholung bei 786 Patienten untersucht (Choi et al., 1994). Auch bei diesem großen Kollektiv zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Outcomes innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Trauma. Anschließend kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine enge Assoziation von der Häufigkeit zerebraler hypoxischer Episoden und dem neurologischen Outcome festgestellt. Fast 90% der Patienten mit weniger als 30 Minuten oder keiner zerebralen Hypoxie erreichten eine gute neurologische Erholung, teilweise sogar ohne neurologisches Defizit. Patienten mit mehr als 30 Minuten zerebraler Hypoxie hatten eine Mortalität von fast 40%. Es ist erstaunlich, daß selbst in dieser Gruppe die Hälfte der zuvor schwer behinderten oder vegetativen Patienten nach einem Jahr ein günstiges

Outcome erzielt hatten. In diesem Zusammenhang kann die Bedeutung der Rehabilitation der Patienten auch sechs Monate nach dem Trauma nur deutlich hervorgehoben werden.

Der negative Effekt der zerebralen Hypoxie auf das neurologische Outcome wird durch die vorliegenden Ergebnisse anhand des PtiO₂ unterstrichen. Selbst kurze Episoden zerebraler Minderoxygenierung waren, wenn diese zu mehr als 30 Minuten während der Behandlungszeit insgesamt akkumulierten, mit einem schlechteren Outcome verbunden.

Der Vergleich dieser Daten mit denen aus anderen Untersuchungen, bei denen die zerebralen Oxygenierung ausschließlich anhand der SjvO₂ überwacht wurde, zeigen einen deutlichen Unterschied. In einer Studie von GOPINATH, et al., hatten selbst die Patienten, die keine Desaturationsepisode erlitten hatten, eine Mortalität von 17% und 38% von diesen Patienten hatten sechs Monate nach dem Trauma ein ungünstiges neurologisches Outcome (Gopinath et al., 1994). Es ist spekulativ, erscheint aber plausibel, daß durch das Monitoring der SjvO₂ nicht alle kritischen Episoden zerebraler Minderoxygenierung erfaßt werden können. Die zerebrovenöse Oxymetrie sollte daher – wenn möglich – durch die Überwachung des PtiO₂ ergänzt werden.

5.7 Einzelbeobachtungen

Der Nutzen einer kardiopulmonalen Reanimation bei Kreislaufstillstand ist unumstritten. Bekannt ist auch, daß die Sauerstoffversorgung des Gehirns nach einer Reanimation stärker in beeinträchtigt wird als die der übrigen Organe (Oku et al., 1994). Der Effekt einer Reanimation auf den Hirngewebe-PO₂ wurde bislang

jedoch noch nicht gezeigt. Die hier präsentierten Daten zeigen anschaulich, daß nach Beginn der Herzdruckmassage ein Anstieg des $PtiO_2$ immerhin auf Werte oberhalb des kritischen Bereichs erfolgt, so daß zumindest eine zerebrale Mindestperfusion angenommen werden kann. Bei dem hier demonstrierten Patienten handelt es sich um einen 32 Jahre alten Mann mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma durch eine Schußverletzung, der zweimal auf der Intensivstation reanimiert werden mußte. Ein Jahr nach seinem stationären Aufenthalt war der Patient wieder sozial reintegriert, aufgrund schwerer Augenverletzungen jedoch blind und daher nicht berufstätig.

Die Auswirkungen einer finalen, zerebralen Einklemmung auf die zerebrale Oxygenierung wurden hier präsentiert, um die Eignung der Methoden zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Oxygenierung zu demonstrieren.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Etablierung des multimodalen zerebralen Monitoring wurde notwendig durch die steigende Zahl von Parametern zur Überwachung von Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma. Die heutigen Bedingungen lassen vermuten, daß sich die Zahl der Monitoringparameter weiter erhöhen wird. Zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit werden im Rahmen des multimodalen zerebralen Monitoring bereits neuere Sensoren zur simultanen Messung des pO_2 , der Temperatur, des pH und des pCO_2 im Hirngewebe eingesetzt. Die intrazerebrale Mikrodialyse befindet sich ebenfalls in der klinischen Einführung und stellt wertvolle biochemische und metabolische Informationen über die Pathophysiologie des schweren Schädel-Hirn-Traumas in Aussicht.

Zukünftige Weiterentwicklungen der Nah-Infrarot-Spektroskopie könnten zusätzliche Daten über zelluläre, enzymatische Veränderungen liefern. Schließlich versprechen die präliminären, technischen Errungenschaften in der Mikrosensorik, beispielsweise durch neuartige bioelektronische Hybridkomponenten, die Möglichkeit der on-line Überwachung des zellulären Stoffwechsels, welche bislang nicht oder nur unter aufwendigen Laborbedingungen möglich waren. Es bleibt zu hoffen, daß die heutigen technischen Errungenschaften auf dem Gebiet des nicht-invasiven zerebralen Monitoring konsequent weiterentwickelt werden.

Eine zentrale Rolle wird weiterhin die Computertechnologie spielen. Höhere Leistungsfähigkeit bei gleichzeitig sinkenden Kosten machen den breiten Einsatz von Computern auf einer Intensivstation oder im Operationssaal immer wirtschaftlicher. Das „Gehirn“ des Computer ist jedoch nutzlos ohne die „Anleitung zum Denken“, also eine entsprechende Software. Während die in dieser Arbeit

vorgestellte Software ein Produkt universitärer Forschung ist, werden zukünftige Entwicklungen von Firmen gemacht werden, die den finanziellen Anreiz des multimodalen zerebralen Monitoring für sich bereits entdeckt haben. Der Maßstab für weitere Entwicklungen werden jedoch weiterhin die neurochirurgischen Kliniken sein, in denen die Monitoringtechnologien erprobt werden. Dies gilt insbesondere für neue Methoden der mehrdimensionalen Visualisierung von Informationen zur Erleichterung von Therapieentscheidungen, da deren Nutzen sich ausschließlich im klinischen Einsatz zeigen kann (Rampil, 1993; Coiera, 1994).

Aus diesen Aspekten ergibt sich die Perspektive, daß das multimodale zerebrale Monitoring möglicherweise zu einem wichtigen Standard in der neurochirurgischen Überwachung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma werden kann und dieses nicht nur das Verständnis der Pathophysiologie erweitern wird, sondern in zunehmendem Maße als eine therapeutische Entscheidungshilfe Einsatz findet.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alberico, A. M., Ward, J. D., Choi S. C., Marmarou, A., Young, H.F. (1987): Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 67(5): 648-656.
- Bardt, T. F., A. W. Unterberg, Kiening, K.L., Schneider, G.-H., Lanksch, W.R. (1998): Multimodal cerebral monitoring in comatose head-injured patients. *Acta Neurochir* 140: 357-365.
- Berger, S., Schurer, L., Hartl, R., Deisbock, T., Dautermann, C., Murr, R., Messmer, K., Baethmann, A. (1995): Reduction of posttraumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and mannitol. *Neurosurg* 37: 98-108.
- Bircher, H. I., Bruley, D. (1973b): Brain oxygen tension and cellular activity. In: Kessler M, et al. (Eds): Oxygen supply and microcirculation of tissue. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien: 186-188.
- Biros, M.H., Lewis, R.J., Olson, C.M., Runge, J.W., Cummins, R.O., Fost, N. (1995): Informed consent in emergency research. Consensus statement from the Coalition Conference of Acute Resuscitation and Critical Care Researchers. *JAMA* 273: 1283-1287.
- Bloor, B. M., Fricker, J. (1961): Study of cerebrospinal fluid oxygen tension. Preliminary experimental and clinical observations. *Arch Neurol* 4: 37-46.
- Born, J. D. (1988): The Glasgow-Liege Scale. Prognostic value and evolution of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochir* 95: 49-52.
- Bouma, G. J, Muizelaar, J. P. (1992): Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 9 Suppl 1: S333-48.
- Bowers, S., Marshall, L. (1980): Outcome in 200 consecutive cases of severe head injury treated in San Diego County: A prospective analysis. *J Neurosurg* 6: 237-2472.
- Bullock, R., Chesnut, R.M., Clifton, G., Ghajar, J., Marion, D.W., Narayan, R.K., Newell, D.W., Pitts, L.H., Rosner, M.J., Wilberger, J.W. (1996): Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *Eur J Emerg Med* 3(2): 109-27.
- Bundesamt, Statistisches (1998): Basisdaten Gesundheit. Pressemitteilungen des Statistischen Bundesamtes der Bundesrepublik Deutschland.
- Chan, K.H., Dearden, N.M., Miller, J.D., Andrews, P.J., Midgley, S. (1993): Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery* 32(4): 547-552.

- Chan, K.H., Miller, J.D., Dearden, N.M., Andrews, P.J., Midgley, S. (1992): The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg* 77: 55-61.
- Chesnut, R. M. (1995): Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New-Horiz* 3(3): 366-75.
- Chesnut, R.M., Marshall, L.F., Klauber, M.R., Blunt, B.A., Baldwin, N., Eisenberg, H.M., Jane, J.A., Marmarou, A., Foulkes, M.A. (1993): The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34 (2): 216-22.
- Chesnut, R.M., Marshall, S.B., Piek, J., Blunt, B.A., Klauber, M.R., Marshall, L.F. (1993): Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 121-5.
- Choi, S.C., Barnes, T.Y., Bullock, R., Germanson, T.A., Marmarou, A., Young, H.F. (1994): Temporal profile of outcomes in severe head injury. *J Neurosurg* 81(2): 169-73.
- Clark, L. C. J. (1956): Monitor and control of blood tissue oxygen tensions. *Trans Soc Art Int Organs* 2: 41-48.
- Coiera, E. (1994): Designing for decision support in a clinical monitoring environment. *Proceedings of the International Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering*: 130-142.
- Crawford, C. (1983): Social problems after severe head injury. *N Z Med J* 96(744): 972-4.
- Cruz, J. (1993): Cerebral oxygenation. Monitoring and management. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 86-90.
- Cruz, J. (1993): On-line monitoring of global cerebral hypoxia in acute brain injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 79(2): 228-33.
- Cunningham, S., Deere, S., Elton, R.A., McIntosh, N. (1992): Neonatal physiological trend monitoring by computer. *Int J Clin Monit Comput* 9: 221-227.
- Dasta, J. F. (1990): Computers in critical care: opportunities and challenges. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 24: 1084-1991.
- Dearden, N. M., Midgley, S. (1993): Technical considerations in continuous jugular venous oxygenation saturation measurement. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 91-97.
- Delpy, D.T., Cope, M.C., Cady, E.B., Wyatt, J.S., Hamilton, P.A., Hope, P.L., Wray, S., Reynolds, E.O. (1987): Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 188: 9-17.

- Dings, J., Meixensberger, J., Jager, A., Roosen, K. (1998): Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurg* 43(5): 1082-1094.
- Dings, J., Meixensberger, J., Roosen, K. (1997): Brain tissue pO₂-monitoring: catheter stability and complications. *Neurol Res* 19(3): 241-5.
- Eisenberg, H.M., Frankowski, R.F., Contant, C.F., Marshall, L.F., Walker, M.D. (1988). High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69(1): 15-23.
- Eyrich, K., Spies, C. (1995): Der nichteinwilligungsfähige Patient (Proband) in der klinischen Forschung - Probleme in der Intensiv- und Notfallmedizin. Toellner R, Wiesing U (Eds): *Medizin-Ethik, Band 6* (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York).
- Fessler, R. D., Diaz, F. G. (1993): The management of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure after severe head injury. *Ann Emerg Med* 22(6): 998-1003.
- Fitch, W., Rafferty, C. (1993). Multimodality monitoring on the intensive care unit: studies in patients with a severe head injury. *J Clin Monit* 9 (2): 131.
- Fleckenstein, W., Maas, A. (1989): Continuous recordings of oxygen pressure in the cerebrospinal fluid of cat, dog and man. *Funktionsanalyse biologischer Systeme* 19: 211-244.
- Freshman, S.P., Battistella, F.D., Matteucci, M., Wisner, D.H. (1993): Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: A comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 35: 344-348.
- Gaab, M.R., Rittierodt, M., Lorenz, M., Heissler, H.E. (1990): Traumatic brain swelling and decompression: A prospective investigation. *Acta Neurochir* 51: 326-328.
- Gaab, M.R., Seegers, K., Smedema, R.J., Heissler, H.E., Goetz, C. (1990): A comparative analysis of THAM in traumatic brain edema. *Acta Neurochir* 51: 320-323.
- Gänshirt, H. (1966): Der Sauerstoffdruck im Liquor cerebrospinalis. *Wien Med Wochschr* 116: 953-954.
- Gennarelli, T.A., Champion, H.R., Sacco, W.J., Copes, W.S., Alves, W.M. (1989): Mortality of patients with head injury and extracranial injury treated in trauma centers. *J Trauma* 29(9): 1193-201.
- Gopinath, S.P., Robertson, C.S., Contant, C.F., Hayes, C., Feldman, Z., Narayan, R.K., Grossman, R.G. (1994): Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(6): 717-23.
- Graham, D.I., Adams, J.H., Doyle, D. (1978): Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 39(2-3): 213-34.

- Graham, D.I., Ford, I., Adams, J.H., Doyle, D., Teasdale, G.M., Lawrence, A.E., McLellan, D.R. (1989): Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (3): 346-50.
- Grote, J., Zimmer, K., Schubert, R. (1985): Tissue oxygenation in normal and edematous brain cortex during arterial hypocapnia. *Adv Exp Med Biol* 180: 179-184.
- Hammond, J., Johnson, H.M., Ward, C.G., Varas, R., Dembicki, R., Marcial, E. (1991): Clinical evaluation of a computer-based patient monitoring and data management system. *Heart Lung* 20: 119-124.
- Harris, D. N., Bailey, D. S. (1993): Near infrared spectroscopy in adults. Does the Invos 3100 really measure intracerebral oxygenation? *Anaesthesia* 48 (8): 694-696.
- Hiraoka, M., Firbank, M., Essenpreis, M., Cope, M., Arridge, S.R., van der Zee, P., Delpy, D.T. (1993): A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogenous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 38 (12): 1859-1876.
- Hossmann, K.-A. (1993): Ischemia-mediated neuronal injury. *Resuscitation* 26: 225-235.
- Ingvar, D. H., D. W. Lübbers (1960): Measurement of oxygen tension on the surface of the cerebral cortex of the cat during hyperoxia and hypoxia. *Acta Physiol Scand* 48: 373-381.
- Jaggi, J.L., Obrist, W.D., Gennarelli, T.A., Langfitt, T.W. (1990): Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* 72 (2): 176-82.
- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M.R., Brooks, N. (1981): Disability after severe head injury: Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 285-289.
- Jöbsis, F. F. (1977). Non invasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198: 1264-1267.
- Jones, P.A., Andrews, P.J., Midgley, S., Anderson, S.I., Piper, I.R., Tocher, J.L., Housley, A.M., Corrie, J.A., Slattery, J., Dearden, N.M. (1994): Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 6 (1): 4-14.
- Kessel, M., Lübbers, D. W. (1966): Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener PO₂-Elektroden. *Pflügers Arch* 291: 325-330.
- Kiening, K., Bardt, T., Sarrafzadeh, A.S., Schneider, G.-H., Unterberg, A., Lanksch, W.R. (1996): Bifrontal measurements of brain tissue pO₂ in severely head-injured patients. *Zentralbl Neurochir Suppl.* 77.
- Kiening, K. L., A. W. Unterberg, Bardt, T., Schneider, G.-H., Lanksch, W.R. (1996): Monitoring of cerebral oxygenation in severely head-injured patients: brain tissue PO₂ vs. jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85: 751-757.

- Kirkpatrick, P.J., Smielewski, P., Whitfield, P.C., Czosnyka, M., Menon, D., Pickard, J.D. (1995). An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 82 (5): 756-63.
- Kurth, C.D., Steven, J.M., Benaron, D., Chance, B. (1993): Near-infrared monitoring of the cerebral circulation. *J Clin Monit* 9: 163-170.
- Langfitt, T.W., Obrist, W.D., Gennarelli, T.A., O'Connor, M.J., Weeme, C.A. (1977): Correlation of cerebral blood flow with outcome in head injured patients. *Ann Surg* 186: 411-414.
- Lübbbers, D.W. (1969): Local tissue PO₂ -its measurement and meaning. In: Kessler et al. (Eds): *Oxygen Supply* London University Park Press.
- Lundberg, N., Troupp, H., Lorin, H. (1965): Continuous recording of the ventricular fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. *J Neurosurg* 22: 581-590.
- Maas, A. (1998): Comment: Multimodal cerebral monitoring in comatose head-injured patients. *Acta Neurochir* 140: 365.
- Maas, A.I., Braakman, R., Schouten, H.J., Minderhoud, J.M., van Zomeren, A.H. (1983): Agreement between physicians on assessment of outcome following severe head injury. *J Neurosurg* 58 (3): 321-5.
- Maas, A.I., Fleckenstein, W., de Jong, D.A., van Santbrink, H. (1993): Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 50-7.
- Marmarou, A., Anderson, R. L. (1991). Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 75: S59-S66.
- Marshall, L., Gautille, T. (1991): The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 75: S28-S36.
- Marshall, L., Marshall, S. (1991): A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 75 (Suppl): S14-S20.
- Marshall, L. F., Bowers, S. A. (1982): Medical management of head injury. *Clin Neurosurg* 29: 312-25.
- Marshall, L.F., Smith, R.W., Shapiro, H.M. (1979): The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part 1: The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 47: 20-25.
- Max, W., MacKenzie, E. (1991): Head injuries: costs and consequences. *J Head Trauma Rehabil* 6 (2): 76-91.
- McGraw, C. (1989): A cerebral perfusion pressure greater than 80 is more beneficial. In: Hoff, J., Betz, A., (Eds.): *Intracranial pressure VII*, Springer Verlag Berlin: 839-841.
- Meixensberger, J., Dings, J., Kuhnigk, H., Roosen, K. (1993): Studies of tissue PO₂ in normal and pathological brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 58-63.

- Miller, J. (1986): Relevance of primary and secondary brain damage for outcome of head injury. In: Baethmann, Unterberg: Mechanisms of Brain Damage, NATO Series, Blackwell 1986.
- Miller, J.D., Becker, D.P., Ward, J.D., Sullivan, H.G., Adams, W.E., Rosner, M.J. (1977): Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 47: 503-516.
- Miller, J.D., Butterworth, J.F., Gudeman, S.K., Faulkner, J.E., Choi, S.C., Selhorst, J.B., Harbison, J.W., Lutz, H.A., Young, H.F., Becker, D.P. (1981). Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 21: 289-299.
- Miller, J. D. (1987): ICP monitoring - current status and future directions. *Acta Neurochir* 85 (3-4): 80-6.
- Muizelaar, J.P., Lutz, H.A., Becker, D.P. (1984): Effect of Mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 61: 700-706.
- Muizelaar, J.P., Marmarou, A., Ward, J.D., Kontos, H.A., Choi, S.C., Becker, D.P., Gruemer, H., Young, H.F. (1991): Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75 (5): 731-9.
- Muizelaar, J.P., Wei, E.P., Kontos, H.A., Becker, D.P. (1983): Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 59: 822-828.
- Nagashima, G. (1994): Cumulative effect of repetitive ischemia: Pathophysiological findings. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 41: 23-36.
- Oku, K., Kuboyama, K., Safar, P., Obrist, W., Sterz, F., Leonov, Y., Tisherman, S.A. (1994): Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest. Inadequate cerebral oxygen delivery. *Resuscitation* 27 (2): 141-152.
- Piper, I. (1998): Comment: Multimodal cerebral monitoring in comatose head-injured patients. *Acta Neurochir* 140: 365.
- Piper, I. R., Lawson, A. (1991): Computerized data collection. *Brit J Int Care* 6: 73-78.
- Polin, R.S., Shaffrey, M.E., Bogaev, C.A., Tisdale, N., Germanson, T., Bocchicchio, B., Jane, J.A. (1997): Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurg* 41: 84-92.
- Rampil, I. J. (1993): The future of brain monitoring. *J Clin Monit* 9 (2): 155.
- Robertson, C. (1993): Desaturation episodes after severe head injury: influence on outcome. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 98-101.
- Robertson, C.S., Contant, C.F., Gokaslan, Z.L., Narayan, R.K., Grossman, R.G. (1992): Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 (7): 594-603.

- Robertson, C.S., Gopinath, S.P., Goodman, J.C., Contant, C.F., Valadka, A.B., Narayan, R.K. (1995): SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma* 12 (5): 891-6.
- Rosner, M., Coley, I. (1986): Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure and head elevation. *J Neurosurg* 65: 636-641.
- Rosner, M., Coley, I. (1987): Cerebral perfusion pressure: A hemodynamic mechanism of mannitol and the pre-mannitol hemogram. *Neurosurg* 21: 147-156.
- Rosner, M. J., Daughton, S. (1990). Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 30 (8): 933-40.
- Rosner, M.J., Rosner, S.D., Johnson, A.H. (1995): Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83 (6): 949-62.
- Sarrafzadeh, A. S., K. L. Kiening, Bardt, T., Schneider, G.-H., Unterberg, W.R. (1998): Cerebral oxygenation in continuous vs. nonlesioned brain tissue: Monitoring of PtiO₂ with Licox and Paratrend. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 71: 186-189.
- Saul, T. G., Ducker, T. B. (1982): Intracranial pressure monitoring in patients with severe head injury. *Am Surg* 48 (9): 477-80.
- Schalen, W., Messeter, K., Nordstrom, C.H. (1991). Cerebral vasoreactivity and the prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 35: 113-122.
- Schneider, G.-H., von Helden, A., Lanksch, W.R., Unterberg, A. (1995): Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients - therapeutic implications. *Acta Neurochir* 134 (1-2): 71-5.
- Schneider, G.-H., von Helden, A., Franke, R., Lanksch, W.R., Unterberg, A. (1993): Influence of body position on jugular venous oxygen saturation, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 107-112.
- Sefrin, P. (1993). Current level of prehospital care in severe head injury - potential for improvement. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 57: 141-4.
- Sheinberg, M., Kanter, M.J., Robertson, C.S., Contant, C.F., Narayan, R.K., Grossman, R.G. (1990): Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 73: 927-932.
- Skinhoe, E. (1965): Cisternal fluid oxygen tension in man. *Acta Neurol Scand Suppl* 41 (13): 313-317.
- Smith, R.H., Guilbeau, E.J., Reneau, D.D. (1977): The oxygen tension field within a discrete volume of cerebral cortex. *Microvasc Res* 13: 233-240.
- Sosin, D.M., Sniezek, J.E., Waxweiler, R.J. (1995): Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. Success and failure. *JAMA* 273 (22): 1778-1780.

- Takagi, H., Saito, T. (1983). The mechanism of the ICP reducing effect of Mannitol. In: Ishii S, Nagai H, Brock N (Eds): Intracranial Pressure V, Springer Verlag, Berlin: 729-733.
- Teasdale, G. Jennett, B. (1974): Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* ii: 81-84.
- The Committee on Technology, A. P. S. F. (1994): Critical issues relating standards for technology to patient safety. *J Clin Monit* 10: 296-303.
- Theodorsson-Nordheim, E. (1987): Friedman and Quade tests: BASIC computer program to perform nonparametric two-way analysis of variance and multiple comparisons on ranks of several related samples. *Comput Biol Med* 17: 85-99.
- Unterberg, A., Kiening, K., Schmiedek, P., Lanksch, W. (1993): Long-term observations of intracranial pressure after severe head injury. The phenomenon of secondary rise of intracranial pressure. *Neurosurgery* 32 (1): 17-23.
- Unterberg, A., K. Kiening, Bardt, T., Schneider, G.-H., Lanksch, W.R. (1995): Monitoring of cerebral oxygenation in severe head injury - jugular venous oxygen saturation vs. brain tissue PO₂ and near infrared spectroscopy. *J Neurotrauma* 12: 405.
- Unterberg, A., G.-H. Schneider, von Helden, A., Lanksch, W.R. (1992): Zerebrovenöse Oxymetrie - Messungen in der Vena jugularis interna. In: Olthogg D (Ed): Die kontinuierliche Überwachung der gemischtvenösen und organvenösen O₂-Sättigung beim kritisch Kranken - Aktueller Stand und Perspektiven, Abbott, Wiesbaden: 3.1-3.13.
- Unterberg, A.W., Kiening, K.L., Hartl, R., Bardt, T., Sarrafzadeh, A.S., Lanksch, W.R. (1997): Multimodal monitoring in patients with severe head injury: Evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 42 (5): S32-S36.
- Unterberg, A. W., von Helden, A. , Schneider, G.-H., Lanksch, W.R. (1993): Combined monitoring of ICP and cerebrovenous oxygen saturation to estimate cerebral blood flow. In: Avezaat C, et al. (Eds.): Intracranial pressure VIII, 507-510.
- Unterberg, A. W., vonHelden, A., Schneider, G.-H., Lanksch, W.R. (1993): Monitoring of jugular venous oxygen saturation in patients with intracerebral hematomas. *Adv in Neurosurg* 21: 29-33.
- U.S.-Department of Health and Human Services (1989): Interagency Head Injury Task Force Report. Washington, DC: Department of Health and Human Services.
- Uzzell, B.P., Obrist, W.D., Dolinskas, C.A., Langfitt, T.W. (1986): Relationship of acute CBF and ICP findings to neuropsychological outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 65 (5): 630-635.

- Van Santbrink, H., Maas, A. I. R. (1994): Continuous monitoring of cerebral tissue PO₂ after severe head injury. In: Nagai H, et al. (Eds): Intracranial Pressure Vol IX.
- Vollmer, D. G., Torner, J. C. (1991): Age and outcome following traumatic coma: why do older patients far worse? *J Neurosurg* 75: S37-S49.
- Wald, S.L., Shackford, S.R., Fenwick, J. (1993): The effect of secondary insults on mortality and long-term disability after severe head injury in a rural region without a trauma system. *J Trauma* 34 (3): 377-81.
- Williams, I.M., Picton, A., Farrell, A., Mead, G.E., Mortimer, A.J., McCollum, C.N. (1994): Light-reflective cerebral oximetry and jugular bulb venous oxygen saturation during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 81 (9): 1291-5.
- Wray, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., Reynolds, E.O. (1988): Characterization of the near-infrared absorption spectra of cytochrome aa₃ and hemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochemica et Biophysica Acta* 933: 184-192.
- Zhuang, J., Schmoker, J.D., Shackford, S.R., Pietropaoli, J.A. (1992): Focal brain injury results in severe cerebral ischemia despite maintenance of cerebral perfusion pressure. *J Trauma* 33 (1): 83-8.

DANKSAGUNG

Für die Ermöglichung der Arbeit an der Klinik für Neurochirurgie der Charité möchte ich Herrn Prof. Dr. W. R. Lanksch herzlich danken.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. A. W. Unterberg für die Überlassung des Themas, die großzügige Förderung und die Betreuung meiner Arbeit. Durch seine Anleitung in allen wissenschaftlichen Belangen, die Beratung in vielen klinischen Fragen und die kritische Hilfestellung bei der Publikation der Ergebnisse wurden zu jeder Zeit ideale Bedingungen für dieses Forschungsprojekt gewährleistet.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie der Charité, unter ihnen insbesondere Frau Dr. A. Sarrafzadeh, Herrn Dr. K. L. Kiening und Herrn Dr. G.-H. Schneider, sei für ihre engagierte Kooperation und Anleitung ebenfalls herzlich gedankt.

Diese Arbeit wurde durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (Un56/2) und zum Teil durch die Humboldt-Universität Berlin großzügig gefördert.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und das die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.